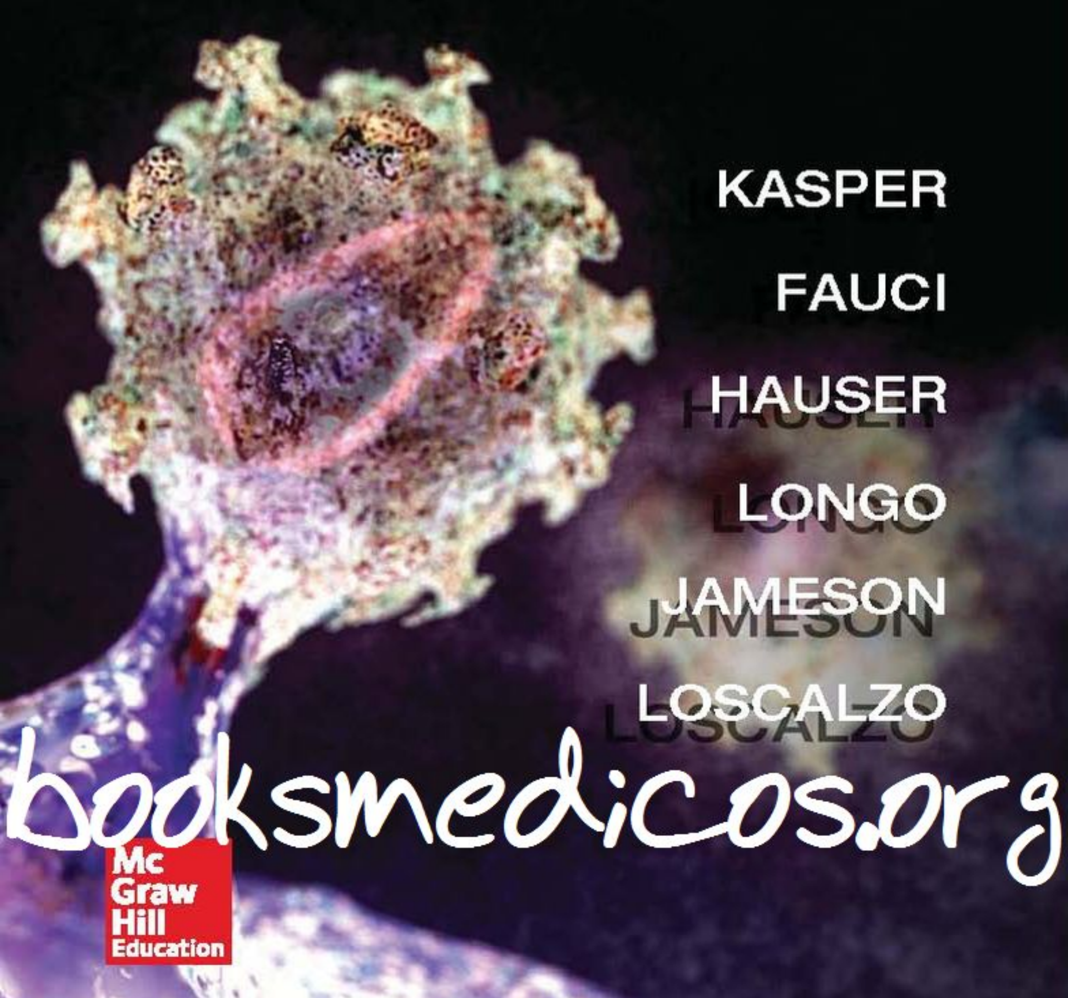
19ª edición

HARRISON MANUAL DE MEDICINA



19a edición

HARRISON

Manual de medicina

Editores

Dennis L. Kasper, MD, MA(HON)

Anthony S. Fauci, MD, ScD(HON)

Stephen L. Hauser, MD

Dan L. Longo, MD

J. Larry Jameson, MD, PhD

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Comité asesor para la revisión científica de la edición en español

José Alberto Sagástegui-Rodríguez
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Profesor Asociado y Coordinador de Medicina Interna
Departamento de Ciencias Clínicas
División de Ciencias de la Salud
Universidad de Monterrey
Monterrey NL, México
Capítulos 180 a 192

19a edición

HARRISON

Manual de medicina

Traducción:

Germán Arias Rebatet
José Rafael Blengio Pinto



MÉXICO • AUCKLAND • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • GUATEMALA • LONDRES
MADRID • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK • SAN FRANCISCO
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: María Clara Andrade
Editor de desarrollo: Norma Leticia García Carbajal
Supervisor de producción: Cristina Tapia Montes de Oca

NOTA

Los trabajos del doctor Fauci y del doctor Longo como autores se realizaron fuera del ámbito de sus funciones como empleados del gobierno estadounidense. Estos trabajos representan sus puntos de vista personal y profesional y no necesariamente los del gobierno estadounidense.

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El(los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean preciosos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

Harrison. Manual de medicina
19a edición



Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 16, Col. Desarrollo Santa Fe, Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. No. 736

ISBN: 978-607-15-1409-7
ISBN: 978-607-13-0950-5 edición anterior

Translated from the eighteenth English edition of:
Harrison's Principles of Internal Medicine, Manual of Medicine.

ISBN: 978-0-07-182852-9
MHID 0-07-182852-4

1234567890 0986543217

Impreso en México *Printed in Mexico*

CONTENIDO

Colaboradores ... xv
Prefacio ... xviii
Reconocimientos ... xix

SECCIÓN 1 ATENCIÓN DEL PACIENTE HOSPITALIZADO

1 Electrolitos y equilibrio acidobásico ... 1
2 Imágenes diagnósticas en medicina interna ... 23
3 Procedimientos realizados a menudo por internistas ... 26
4 Principios de medicina de cuidados intensivos ... 31
5 Dolor y su tratamiento ... 35
6 Valoración del estado nutricional ... 40
7 Nutrición entérica y parenteral ... 43
8 Transfusión y aféresis ... 46
9 Cuidados paliativos y al final de la vida ... 48

SECCIÓN 2 URGENCIAS MÉDICAS

10 Colapso cardiovascular y muerte súbita ... 57
11 Estado de choque ... 61
12 Septicemia y estado de choque séptico ... 65
13 Edema pulmonar agudo ... 69
14 Síndrome de dificultad respiratoria aguda ... 71
15 Insuficiencia respiratoria ... 73
16 Confusión, estupor y coma ... 76
17 Apoplejía ... 82
18 Hemorragia subaracnoidea ... 91
19 Aumento de la presión intracraneal y traumatismo craneoencefálico ... 93
20 Compresión de la médula espinal ... 98
21 Encefalopatía hipóxica isquémica ... 100
22 Estado epiléptico ... 101
23 Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar ... 104
24 Hipoglucemia ... 107
25 Urgencias oncológicas ... 109
26 Anafilaxia ... 114
27 Mordeduras, venenos, picaduras e intoxicaciones provenientes de organismos marinos ... 115

SECCIÓN 3 SÍNTOMAS COMUNES

28 Fiebre, hipertermia y exantema 127
29 Fatiga generalizada 131
30 Pérdida de peso 135
31 Dolor de tórax 137
32 Palpitaciones 141
33 Disnea 142
34 Cianosis 145
35 Tos y hemoptisis 146
36 Edema 150
37 Dolor abdominal 154
38 Náuseas, vómito e indigestión 158
39 Disfagia 162
40 Diarrea, estreñimiento y malabsorción 167
41 Hemorragia de tubo digestivo 174
42 Ictericia y valoración de la función hepática 178
43 Ascitis 187
44 Linfadenopatía y esplenomegalia 189
45 Anemia y policitemia 194
46 Hiperazoemia y anomalías urinarias 197
47 Dolor y edema de articulaciones 203
48 Dolor de espalda y cuello 207
49 Cefalea 215
50 Síncope 222
51 Mareo y vértigo 226
52 Pérdida visual aguda y diplopía 229
53 Debilidad y parálisis 233
54 Temblor y discinesias 236
55 Afasias y trastornos relacionados 239
56 Trastornos del sueño 241
57 Disuria y dolor vesical 245

SECCIÓN 4 OTORRINOLARINGOLOGÍA

58 Faringodinia, otalgia y síntomas de vías respiratorias altas 247

SECCIÓN 5 DERMATOLOGÍA

59 Exploración general de la piel ... 255
60 Trastornos cutáneos frecuentes ... 258

SECCIÓN 6 HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

61 Examen de frotis sanguíneos y médula ósea ... 265
62 Trastornos de los eritrocitos ... 267
63 Leucocitosis y leucopenia ... 274
64 Trastornos hemorrágicos y trombóticos ... 277
65 Leucemias mieloides, mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos ... 283
66 Neoplasias malignas linfoides ... 293
67 Cáncer de piel ... 305
68 Cáncer de cabeza y cuello ... 308
69 Cáncer pulmonar ... 310
70 Cáncer de mama ... 316
71 Tumores del tubo digestivo ... 321
72 Cáncer de las vías genitourinarias ... 333
73 Cánceres ginecológicos ... 338
74 Hiperplasia y carcinoma prostáticos ... 342
75 Cáncer de sitio primario desconocido ... 345
76 Síndromes paraneoplásicos endocrinos ... 348
77 Síndromes paraneoplásicos neurológicos ... 352

SECCIÓN 7 ENFERMEDADES INFECCIOSAS

78 Infecciones nosocomiales ... 357
79 Infecciones en el hospedador inmunodeprimido ... 362
80 Endocarditis infecciosa ... 372
81 Infecciones intraabdominales ... 382
82 Diarreas infecciosas ... 386
83 Infecciones de transmisión sexual y del aparato reproductor ... 399
84 Infecciones de la piel, partes blandas, articulaciones y huesos ... 415
85 Infecciones por Neumococo ... 422
86 Infecciones estafilocócicas ... 425

87 Infecciones por *Estreptococo/Enterococo*, difteria y otras infecciones causadas por *Corynebacteria* y especies relacionadas ... 434
88 Infecciones meningocócicas y Listeriosis ... 443
89 Infecciones causadas por *Haemophilus*, *Bordetella*, *Moraxella* y microorganismos del grupo HACEK ... 448
90 Enfermedades causadas por bacterias entéricas gramnegativas y *Pseudomonas* ... 453
91 Infecciones causadas por diversos bacilos gramnegativos ... 462
92 Infecciones por anaerobios ... 469
93 Nocardiosis, actinomicosis y enfermedad de Whipple ... 477
94 Tuberculosis y otras infecciones por micobacterias ... 482
95 Enfermedad de Lyme y otras infecciones no sifilíticas por espiroquetas ... 494
96 Rickettsiosis ... 500
97 *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* sp. y *Chlamydia pneumoniae* ... 510
98 *Chlamydia trachomatis* y *C. psittaci* ... 514
99 Infecciones por herpesvirus ... 516
100 Infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr ... 525
101 Gripe (influenza) y otras enfermedades respiratorias virales ... 530
102 Sarampión, rubeola, parotiditis e infecciones por parvovirus ... 538
103 Infecciones por enterovirus ... 543
104 Infecciones virales transmitidas por insectos y animales ... 546
105 Infección por VIH y sida ... 554
106 Infecciones micóticas ... 568
107 Infecciones por *Pneumocystis* ... 583
108 Infecciones por protozoarios ... 586
109 Infecciones por helmintos y ectoparásitos ... 599

SECCIÓN 8 CARDIOLOGÍA

110 Exploración física del corazón ... 613
111 Electrocardiografía ... 618
112 Exploración cardiaca sin penetración corporal ... 622
113 Cardiopatías congénitas en el adulto ... 627

114 Valvulopatías cardiacas 632
115 Miocardiopatías y miocarditis 639
116 Enfermedad pericárdica 644
117 Hipertensión 649
118 Síndrome metabólico 656
119 Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) 658
120 Angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST 668
121 Angina estable crónica 672
122 Bradiarritmias 677
123 Taquiarritmias 679
124 Insuficiencia cardiaca y corazón pulmonar 687
125 Enfermedades de la aorta 693
126 Vasculopatías periféricas 696
127 Hipertensión de la arteria pulmonar 699

SECCIÓN 9 NEUMOLOGÍA

128 Fisiología respiratoria y estudios diagnósticos 705
129 Asma 711
130 Neumopatías de origen ambiental 715
131 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 718
132 Neumonía, bronquiectasias y absceso pulmonar 722
133 Tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda 730
134 Neumopatía intersticial 734
135 Enfermedades de la pleura y el mediastino 740
136 Trastornos de la ventilación 744
137 Apnea del sueño 745

SECCIÓN 10 NEFROLOGÍA

138 Insuficiencia renal aguda 747
139 Nefropatía crónica y uremia 752
140 Diálisis 754
141 Trasplante renal 756

142 Glomerulopatías 759
143 Nefropatías tubulares 769
144 Infecciones de vías urinarias y cistitis intersticial 775
145 Nefrolitiasis 779
146 Obstrucción de vías urinarias 782

SECCIÓN 11 ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

147 Úlcera péptica y trastornos relacionados 785
148 Enfermedad intestinal inflamatoria 790
149 Enfermedades colónicas y anorrectales 794
150 Colelitiasis, colecistitis y colangitis 799
151 Pancreatitis 804
152 Hepatitis aguda 809
153 Hepatitis crónica 816
154 Cirrosis y hepatopatía alcohólica 826
155 Hipertensión portal 831

SECCIÓN 12 ALERGIA, INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y REUMATOLOGÍA

156 Enfermedades relacionadas con hipersensibilidad inmediata 835
157 Enfermedades por inmunodeficiencia primaria 840
158 Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conjuntivo 843
159 Vasculitis 850
160 Espondilitis anquilosante 854
161 Artritis psoriásica 857
162 Artritis reactiva 859
163 Osteoartrosis 861
164 Gota, pseudogota y enfermedades relacionadas 863
165 Otros trastornos musculoesqueléticos 867
166 Sarcoidosis 870
167 Amiloidosis 873

SECCIÓN 13 ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

168 Trastornos de la hipófisis anterior y el hipotálamo 877
169 Diabetes insípida y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética 883

170 Trastornos de la glándula tiroides 886
171 Trastornos de la glándula suprarrenal 895
172 Obesidad 901
173 Diabetes mellitus 904
174 Trastornos del aparato reproductor masculino 912
175 Trastornos del aparato reproductor femenino 917
176 Hipercalcemia e hipocalcemia 924
177 Osteoporosis y osteomalacia 931
178 Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia 936
179 Hemocromatosis, porfiria y enfermedad de Wilson 942

SECCIÓN 14 NEUROLOGÍA

180 La exploración neurológica 947
181 Convulsiones y epilepsia 956
182 Demencia 968
183 Enfermedad de Parkinson 976
184 Trastornos atáxicos 981
185 Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora 984
186 Trastornos del sistema nervioso autónomo 988
187 Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales 995
188 Enfermedades de la médula espinal 1002
189 Tumores del sistema nervioso 1008
190 Esclerosis múltiple 1012
191 Meningitis aguda y encefalitis 1020
192 Meningitis crónica y recurrente 1031
193 Neuropatías periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré (GBS) 1040
194 Miastenia grave 1050
195 Enfermedades musculares 1053

SECCIÓN 15 PSIQUIATRÍA Y TOXICOMANÍA

196 Trastornos psiquiátricos 1063
197 Fármacos psiquiátricos 1071
198 Trastornos de la conducta alimentaria 1079

199 Trastornos por consumo de alcohol 1080
200 Dolor de tórax 1084

SECCIÓN 16 PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES Y MANTENIMIENTO DE SALUD

201 Detección sistemática y prevención de enfermedades 1087
202 Prevención de las enfermedades cardiovasculares 1092
203 Prevención y detección temprana del cáncer 1094
204 Suspensión del tabaquismo 1102
205 Salud de la mujer 1104

SECCIÓN 17 REACCIONES ADVERSAS A LOS FÁRMACOS

206 Reacciones adversas a los fármacos 1107

Glosario 1109

Índice 1111

COLABORADORES

EDITORES ASOCIADOS

S. ANDREW JOSEPHSON, MD
Professor; Senior Executive Vice Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California

CAROL A. LANGFORD, MD, MHS
Harold C. Schott Endowed Chair; Director, Center for Vasculitis Care and Research, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

LEONARD S. LILLY, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Brigham and Women's/Faulkner Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

DAVID B. MOUNT, MD
Associate Physician, Brigham and Women's Hospital; Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

EDWIN K. SILVERMAN, MD, PhD
Professor of Medicine; Chief, Channing Division of Network Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

NEERAJ K. SURANA, MD, PhD
Instructor in Pediatrics, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts

---

Los núeros indican los capítulos escritos o en los que participó el colaborador

ANTHONY S. FAUCI, MD
26, 42, 43, 47, 59, 60, 105, 150-167

GREGORY K. FOLKERS, MPH
105, 153, 159

STEPHEN L. HAUSER, MD
3, 5, 16-22, 48-56, 77, 180-200, 204

J. LARRY JAMESON, MD, PhD
2, 6, 7, 23, 24, 29, 30, 118, 168-179, 198, 201, 205

S. ANDREW JOSEPHSON, MD
5, 16-22, 48-56, 77, 180-197, 199, 200, 204

DENNIS L. KASPER, MD
12, 27, 28, 57, 58, 78-104, 106-109, 132, 144

SHYAMASUNDARAN KOTTILIL, MD
153

CAROL A. LANGFORD, MD
26, 42, 43, 47, 59, 60, 105, 150-167

LEONARD S. LILLY, MD
10, 11, 13, 31, 32, 34, 110-117, 119-127

DAN L. LONGO, MD
8, 9, 25, 37-41, 44, 45, 61-76, 147-149, 203

JOSEPH LOSCALZO, MD, PhD
4, 10, 11, 13-15, 31-36, 46, 110-117, 119-143, 145, 146, 202

DAVID B. MOUNT, MD
36, 46, 138-143, 145, 146

EDWIN K. SILVERMAN, MD, PhD
4, 14, 15, 33, 35, 128-137

NEERAJ K. SURANA, MD, PhD
12, 27, 28, 57, 58, 78-104, 106-109, 132, 144

PREFACIO

Harrison Principios de medicina interna (*HPMI*), el principal texto de medicina para estudiantes y médicos, presenta información detallada importante para comprender los aspectos biológicos y clínicos de la atención de calidad al paciente. *Harrison Manual de medicina interna* busca cubrir una necesidad distinta: como recurso conciso y lleno de datos para la atención durante la práctica clínica, el *Manual* presenta información clínica extraída de la 19a edición de *HPMI*, cubre aspectos clave del diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento de las principales enfermedades que es probable encontrar en un servicio médico.

Publicado por primera vez en 1988, el *Manual* se ha vuelto aún más útil con la rápida expansión del conocimiento médico y las restricciones temporales cada vez mayores derivadas de las pesadas responsabilidades de la atención de pacientes en las instituciones médicas modernas. La popularidad y valor del *Manual* son reflejo de su formato abreviado, extremadamente útil para el diagnóstico inicial y tratamiento en instituciones clínicas con restricciones de tiempo. En particular, el formato a color del libro permite a los lectores localizar y usar la información con rapidez. Además, muchas tablas y gráficas facilitan las decisiones en el sitio de atención.

El *Manual* fue escrito como una referencia sencilla y continua al texto completo de la 19a edición de *HPMI*, y los editores recomiendan consultar el tratado en cuanto el tiempo lo permita. Aunque no sustituye el análisis profundo de los problemas clínicos, el *Manual* es una fuente rápida de resúmenes informativos que serán útiles "en el sitio" y prepararán al lector para un análisis más profundo mediante la lectura más extensa en un momento posterior. La presente edición del *Manual*, así como las anteriores, intenta mantenerse al ritmo de la evolución continua de la práctica en la medicina interna. Con este objetivo, todos los capítulos de la edición previa se sometieron a una revisión y actualización minuciosas, con revisiones sustanciales e inclusión de nuevos capítulos cuando era adecuado. La 19a edición del *Manual* está disponible impresa y en app para el teléfono inteligente y en tableta.

RECONOCIMIENTOS

Los editores y McGraw-Hill desean agradecer a su personal editorial, cuya asistencia y paciencia hicieron que esta edición estuviera lista a tiempo:

De las oficinas del editor: Patricia Duffey; Gregory K. Folkers; Andrew Josephson, MD; H. Clifford Lane, MD; Carol A. Langford, MD; Julie B. McCoy; Anita Ortiz; Elizabeth Robbins, MD; Marie E. Scurti; y Stephanie Tribuna.

De McGraw-Hill: James F. Shanahan, Kim J. Davis y Catherine H. Saggese.

Los editores también reconocen a los colaboradores de ediciones pasadas de este *Manual*, cuyo trabajo constituyó la base para muchos de los capítulos presentes: Tamar F. Barlam, MD; Gerhard P. Baumann, MD; Eugene Braunwald, MD; Punit Chadha, MD; Joseph B. Martin, MD, PhD; Michael Sneller, MD; Kenneth Tyler, MD; Sophia Vinogradov, MD; y Jean Wilson, MD.

1 Electrólitos y equilibrio acidobásico

SODIO

En la mayor parte de los casos, los trastornos de la concentración del sodio [Na^+] se deben a alteraciones en la homeostasis del H_2O, las cuales cambian la proporción relativa entre Na^+ y H_2O. En cambio, los trastornos propios del equilibrio del Na^+ se relacionan con cambios en el volumen del líquido extracelular, ya sea hipovolemia o hipervolemia. El mantenimiento del "volumen circulante efectivo" se logra en gran medida por cambios en la excreción urinaria de sodio y tono vascular, mientras que el equilibrio del H_2O se alcanza mediante cambios de su consumo y excreción urinaria (cuadro 1-1). Puede haber confusión por la coexistencia de defectos tanto en el equilibrio del H_2O como del sodio. Por ejemplo, es posible que un paciente hipovolémico tenga una concentración urinaria apropiada de sodio por aumento de la reabsorción tubular renal del NaCl filtrado; un aumento concomitante de la arginina vasopresina (AVP) circulante, parte del sistema de protección del volumen efectivo (cuadro 1-1), induce retención renal del H_2O ingerida y desarrollo de hiponatremia.

HIPONATREMIA

Se define como una concentración sérica de sodio ([Na^+]) <135 mmol/L y está entre las alteraciones electrolíticas más frecuentes en pacientes hospitalizados. Los síntomas incluyen náusea, vómito, confusión, letargo y desorientación; si es intensa (<120 mmol/L) o súbita, puede haber convulsiones, herniación central, coma o muerte (véase Hiponatremia sintomática aguda, más adelante). La hiponatremia casi siempre se debe al aumento de la AVP circulante o de la sensibilidad renal a la

CUADRO 1-1 Regulación de osmolalidad en comparación con la regulación de volumen

	Regulación osmolar	Regulación de volumen
Qué se percibe	Osmolalidad plasmática	Volumen circulante "efectivo"
Sensores	Osmorreceptores hipotalámicos	Seno carotídeo Arteriola aferente Aurícula
Efectores	**AVP** Sed	Sistema nervioso simpático Sistema renina-angiotensina-aldosterona **ANP/BNP** ***AVP***
Qué se afecta	Osmolalidad urinaria Consumo de H_2O	Excreción urinaria de sodio Tono vascular

Nota: véase el texto para conocer detalles.
Abreviaturas: AVP, arginina vasopresina; ANP, péptido auricular natriurético; BNP, péptido cerebral natriurético.
Fuente: adaptado con autorización a partir de Rose BD, Black RM (eds). *Manual of Clinical Problems in Nephrology*. Boston: Little Brown, 1988.

misma, o ambas situaciones; una excepción notable es el caso de consumo bajo de solutos ("potomanía por cerveza"), en la que una excreción urinaria muy baja de solutos es inadecuada para mantener la excreción de una cantidad suficiente de H_2O libre. La $[Na^+]$ sérica por sí misma no aporta información diagnóstica sobre el contenido corporal total de Na^+; la hiponatremia es, ante todo, un trastorno de la homeostasis del H_2O. Por lo tanto, los pacientes con hiponatremia se clasifican en tres categorías diagnósticas según el estado clínico del volumen: hiponatremia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica (**fig. 1-1**). Las tres variantes de hiponatremia comparten el aumento "no osmótico" exagerado de la AVP circulante en presencia de osmolalidad sérica baja. Un dato notable es que a menudo la hiponatremia es multifactorial; los estímulos no osmóticos de importancia clínica que pueden inducir la liberación de AVP y aumentar el riesgo de hiponatremia incluyen fármacos, dolor, náusea y ejercicio extenuante.

Los estudios de laboratorio de un paciente con hiponatremia deben incluir una medición de la osmolalidad sérica para descartar "seudohiponatremia" secundaria a hiperlipidemia o hiperproteinemia. También debe cuantificarse la glucosa sérica; el sodio sérico disminuye 1.4 mM por cada 100 g/100 ml de incremento de la glucosa a causa de la salida de H_2O celular inducida por este carbohidrato. La presencia de hiperpotasemia sugiere insuficiencia suprarrenal o hipoaldosteronismo; el aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de la creatinina sugiere una etiología renal. Los electrólitos y osmolalidad urinarios son datos clave en la valoración inicial de la hiponatremia. En particular, una concentración urinaria de Na^+ <20 meq/L es congruente con hiponatremia hipovolémica en ausencia clínica de algún síndrome "hipervolémico" ávido de sodio, como la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF; fig. 1-1). Una osmolalidad urinaria <100 mosm/kg sugiere polidipsia y, en casos raros, disminución en el consumo de solutos; la osmolalidad urinaria >400 mosm/kg sugiere que el exceso de AVP tiene una función dominante, mientras que los valores intermedios coinciden más con una fisiopatología multifactorial (p. ej., exceso de AVP con polidipsia como componente). Por último, en las situaciones clínicas apropiadas, también deben valorarse las funciones tiroidea, suprarrenal e hipofisaria.

Hiponatremia hipovolémica

La hipovolemia de etiología renal y extrarrenal se relaciona con hiponatremia. Las causas renales de hipovolemia incluyen insuficiencia suprarrenal primaria e hipoaldosteronismo, nefropatías perdedoras de sal (p. ej., nefropatía por reflujo, necrosis tubular aguda no oligúrica), diuréticos y diuresis osmótica. La cuantificación de sodio en una muestra aleatoria de orina suele ser >20 meq/L en estos casos, pero puede ser <20 meq/L en la hiponatremia relacionada con diuréticos si la toma se hace mucho después de la administración del fármaco. Las causas no renales de hiponatremia hipovolémica incluyen pérdidas gastrointestinales (p. ej., vómito, diarrea, drenaje por sonda) y pérdidas tegumentarias (transpiración, quemaduras); en estos casos, el sodio urinario casi siempre es <20 meq/L.

La hipovolemia causa activación neurohumoral profunda, que estimula sistemas que conservan el volumen circulante efectivo, como el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), el sistema nervioso simpático y la AVP (cuadro 1-1). El aumento de la AVP circulante sirve para aumentar la retención del H_2O libre ingerida, lo que causa hiponatremia. El tratamiento óptimo de la hiponatremia hipovolémica es la administración de volumen, casi siempre con un cristaloide isotónico, como la solución de NaCl a 0.9% (solución salina normal). Si los datos de la anamnesis sugieren que la hiponatremia es "crónica", o sea que ha estado presente más de 48 h, debe tenerse cuidado de evitar la corrección excesiva (véase adelante), lo cual ocurre con facilidad cuando los niveles de AVP se desploman en respuesta a la reanimación con volumen; si es necesaria, la administración de desmopresina (DDAVP) y H_2O libre reinduce o detiene la corrección de la hiponatremia (véase más adelante).

Hiponatremia hipervolémica

Los trastornos edematosos (CHF, cirrosis hepática y síndrome nefrótico) a menudo se relacionan con grados leves a moderados de hiponatremia ($[Na^+]$ = 125 a 135 mmol/L). A veces, los pacientes con CHF grave o cirrosis grave presentan una $[Na^+]$ sérica <120 mmol/L. La fisiopatología es similar a la de hiponatremia hipovolémica, excepto porque el "volumen circulante efectivo" disminuye

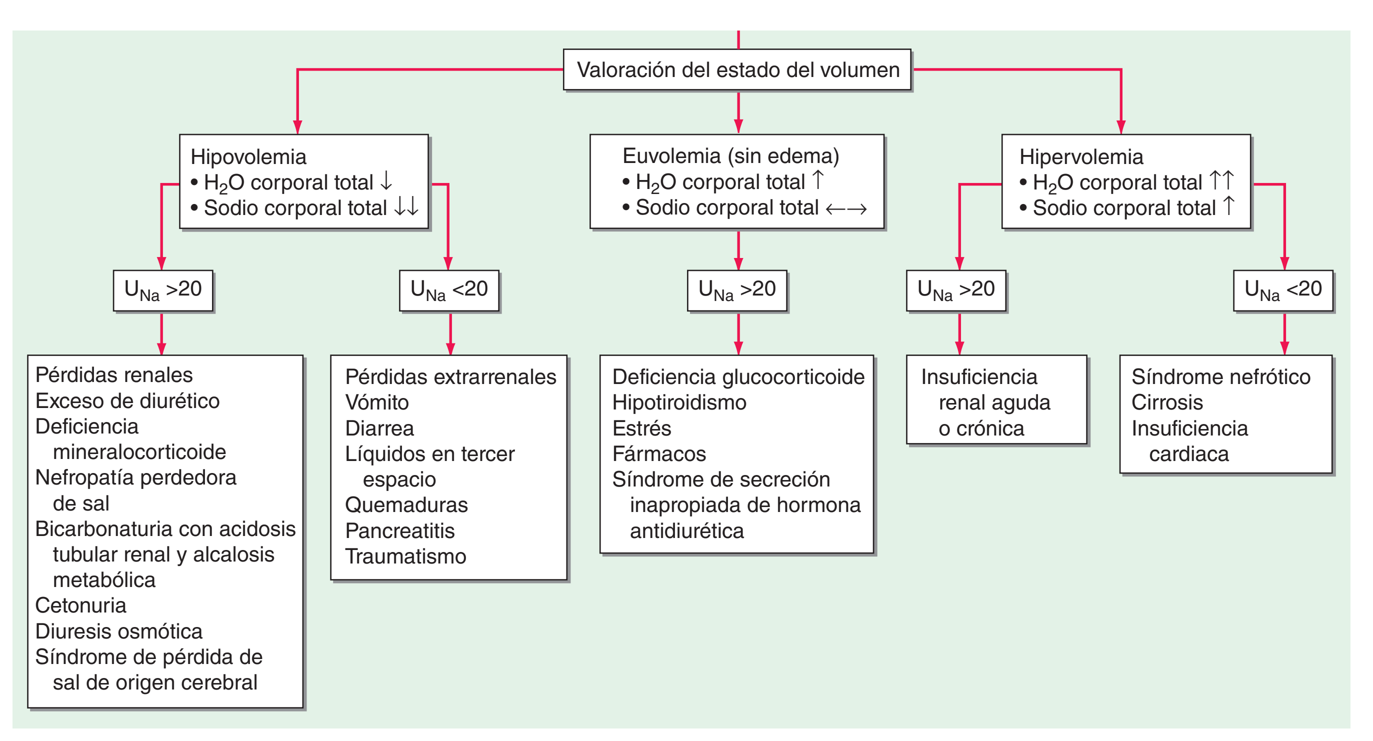


FIGURA 1-1 Estudio diagnóstico de la hiponatremia. Véase el texto para más detalles [tomado de S Kumar, con autorización. *(From S Kumar, T Berl: Diseases of water metabolism, in Atlas of Diseases of the Kidney, RW Schrier [ed]. Philadelphia, Current Medicine, Inc, 1999; with permission).*

por los factores etiológicos específicos, como la disfunción cardiaca, la vasodilatación periférica en la cirrosis y la hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico. El grado de hiponatremia es un índice indirecto de la activación neurohumoral relacionada (cuadro 1 -1) y un indicador pronóstico importante en la hiponatremia hipervolémica.

El tratamiento consiste en la corrección del trastorno subyacente (p. ej., reducción de la poscarga en la insuficiencia cardiaca, paracentesis intensiva en la cirrosis, tratamiento inmunomodulador en algunos tipos de síndrome nefrótico), restricción de sodio, tratamiento con diuréticos y, en algunos casos, restricción de H_2O. Los antagonistas de la vasopresina (p. ej., tolvaptán y conivaptán) también son eficaces para normalizar la hiponatremia relacionada con la cirrosis y la CHF.

Hiponatremia euvolémica

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) caracteriza a la mayoría de los cuadros de hiponatremia euvolémica. Otras causas de hiponatremia euvolémica incluyen hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal secundaria a enfermedad hipofisaria. Un hecho notable es que la corrección de las concentraciones de glucocorticoides en esta última puede inducir una caída rápida del nivel de AVP circulante y una corrección excesiva del [Na^+] sérica (véase adelante).

Causas frecuentes del SIADH incluyen neumopatías (p. ej., neumonía, tuberculosis, derrame pleural) y trastornos del sistema nervioso central (SNC; p. ej., tumor, hemorragia subaracnoidea, meningitis); el SIADH también se presenta por neoplasias malignas (p. ej., carcinoma pulmonar de células pequeñas) y fármacos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, nicotina, vincristina, clorpropamida, carbamazepina, analgésicos narcóticos, fármacos antipsicóticos, ciclofosfamida, ifosfamida). El tratamiento óptimo de la hiponatremia euvolémica incluye la corrección del trastorno subyacente. La restricción del H_2O hasta <1 L/día es crucial para el tratamiento, aunque a veces es ineficaz o mal tolerada. Sin embargo, los antagonistas de la vasopresina siempre son efectivos para normalizar la [Na^+] sérica en el SIADH. Las alternativas incluyen la administración concomitante de diuréticos de asa para inhibir el mecanismo de contracorriente y reducir la concentración urinaria, combinados con tabletas orales de sales para abolir las pérdidas de tales compuestos inducidas por el diurético y la hipovolemia concurrente.

Hiponatremia sintomática aguda

La hiponatremia sintomática aguda constituye una urgencia médica; la caída súbita de la [Na^+] sérica puede rebasar la capacidad del cerebro para regular el volumen de sus células, lo que conduce a edema cerebral, convulsiones y muerte. Las mujeres, en especial las premenopáusicas, son proclives a estas secuelas; en comparación, las consecuencias neurológicas son raras en los varones. Muchos de estos pacientes desarrollan hiponatremia por causas yatrógenas que incluyen administración de líquidos hipotónicos durante el periodo posoperatorio, prescripción de un diurético tiazídico, preparación para colonoscopia o uso transoperatorio de soluciones con glicina, para irrigación. La polidipsia aunada a alguna causa de aumento de la AVP también puede producir hiponatremia, al igual que el incremento del consumo de H_2O en caso de ejercicio extenuante, como en un maratón. El uso recreativo del éxtasis (MDMA, *metilenedioximetanfetamina*) puede desencadenar hiponatremia aguda, que en poco tiempo induce tanto liberación de AVP como aumento de la sed.

Los síntomas graves pueden aparecer con aumentos relativamente modestos de la [Na^+] sérica, como valores entre 120 y 130 mg/100 ml. La náusea y el vómito son síntomas prodrómicos frecuentes de complicaciones más graves. Un trastorno concurrente importante es la insuficiencia respiratoria, que puede ser hipercápnica por depresión del SNC o normocápnica por edema pulmonar neurógeno no cardiógeno; la hipoxia consecuente amplifica el impacto de la encefalopatía hiponatrémica.

TRATAMIENTO HIPONATREMIA

Hay tres consideraciones críticas para el tratamiento de la hiponatremia. Primera, la presencia o ausencia, y la gravedad de los síntomas determinan la urgencia terapéutica (véase antes, Hiponatremia sintomática aguda). Segunda, los pacientes con hiponatremia con duración >48 h ("hiponatremia crónica") tienen riesgo de desarrollar síndrome por desmielinización osmótica, casi siempre mielinólisis central pontina, si el Na^+ sérico se corrige >10 a 12 m*M* en el transcurso

de las primeras 24 h o >18 m*M* en las primeras 48 h. Tercera, es posible que la respuesta a las intervenciones, como a la solución salina hipertónica o los antagonistas de la vasopresina, sea muy impredecible, por lo que es imperativa la vigilancia frecuente del Na^+ sérico (cada 2 a 4 h).

El tratamiento de la hiponatremia sintomática aguda debe incluir solución salina hipertónica para aumentar con rapidez el Na^+ sérico a una velocidad de 1 a 2 m*M*/h hasta un incremento total de 4 a 6 m*M*; esta elevación casi siempre es suficiente para suprimir los síntomas agudos, después de lo cual aplican los lineamientos terapéuticos para hiponatremia "crónica" (véase delante). Se desarrollaron varias ecuaciones y algoritmos para estimar la velocidad necesaria de administración de la solución salina hipertónica; una estrategia usual es calcular el "déficit de Na^+", en la que déficit Na^+ = 0.6 × peso corporal × ([Na^+] deseada – [Na^+] inicial). Sin importar el método que se use para determinar la velocidad de administración de la solución salina hipertónica, el aumento en la [Na^+] sérica puede ser muy impredecible, ya que la fisiología subyacente cambia con rapidez. La [Na^+] sérica debe vigilarse cada 2 a 4 h durante y después del tratamiento con solución salina hipertónica. La administración de oxígeno complementario y el apoyo ventilatorio también pueden ser cruciales en la hiponatremia aguda si el paciente desarrolla edema pulmonar o insuficiencia respiratoria hipercápnica. Los diuréticos de asa intravenosos ayudan a tratar el edema pulmonar agudo y también incrementan la excreción de H_2O libre porque interfieren con el sistema renal multiplicador de contracorriente. Hay que señalar que los antagonistas de la vasopresina no tienen sitio en el tratamiento de la hiponatremia aguda.

La velocidad de corrección debe ser en comparación más lenta en la hiponatremia *crónica* (<10 a 12 m*M* en las primeras 24 h y <18 m*M* en las primeras 48 h), a fin de evitar el síndrome de desmielinización osmótica. Los antagonistas de la vasopresina son muy efectivos en el SIADH y en la hiponatremia hipervolémica por insuficiencia cardiaca o cirrosis. Se ha informado de anomalías en las pruebas de función hepática, durante el uso de tolvaptan; por lo tanto, el tratamiento con este fármaco debe restringirse a uno o dos meses, con vigilancia estrecha de la función hepática. En caso que los pacientes tengan una corrección excesiva de la [Na^+] sérica como respuesta a antagonistas de la vasopresina, solución salina hipertónica o solución salina isotónica (en la hiponatremia hipovolémica crónica), es seguro reinducir o estabilizar la hiponatremia mediante el uso del DDAVP, un *agonista* de la vasopresina, y H_2O libre, por lo general como solución de glucosa a 5% por vía intravenosa. De nuevo, la vigilancia estrecha de la respuesta de la [Na^+] sérica es indispensable para ajustar el tratamiento. El tratamiento de pacientes con hiponatremia grave puede iniciarse con la administración cada 12 h de DDAVP para conservar constante la bioactividad de AVP, combinado con la administración de solución salina hipertónica para corregir con lentitud la concentración sérica de Na^+ en forma más controlada, con lo que se reduce el riesgo de corrección excesiva.

HIPERNATREMIA

Este trastorno rara vez se relaciona con hipervolemia, en cuyo caso la causa casi siempre es yatrógena; por ejemplo, por administración de bicarbonato sódico hipertónico. Es más frecuente que la hipernatremia resulte de un déficit combinado de H_2O y volumen, con pérdidas de H_2O mayores que las de Na^+. Los ancianos con disminución de la sed, acceso limitado a los líquidos o ambas situaciones, tienen mayor riesgo de hipernatremia por limitación del consumo de H_2O libre. Las causas frecuentes de pérdida renal de H_2O son la diuresis osmótica secundaria a hiperglucemia, diuresis posterior a obstrucción, o fármacos (contraste radiográfico, manitol, etc.); en la diabetes insípida (DI) central o nefrógena hay diuresis de H_2O libre (**cap. 168**). En pacientes con hipernatremia por pérdida renal de H_2O, es indispensable cuantificar las pérdidas diarias *persistentes* además de calcular la deficiencia inicial de H_2O (**cuadro 1-2**).

TRATAMIENTO HIPERNATREMIA

La estrategia para la corrección de la hipernatremia se describe en el cuadro 1-2. Como en caso de hiponatremia, se recomienda corregir con lentitud el déficit de H_2O para evitar el compromiso neurológico, con normalización de la [Na^+] sérica en 48 a 72 h. Según la presión

CUADRO 1-2 Corrección de la hipernatremia

Déficit de H_2O
1. Calcular H_2O corporal total (TBW): 50-60% del peso corporal (kg) según la composición corporal
2. Calcular déficit de H_2O libre: $[(Na^+ - 140)/140] \times TBW$
3. Administrar el déficit en 48-72 h
Pérdidas persistentes de H_2O
4. Calcular eliminación de H_2O libre, C_eH_2O:
$$C_eH_2O = V\left(1 - \frac{U_{Na} + U_K}{S_{Na}}\right)$$
Donde V es el volumen urinario, U_{Na} es $[Na^+]$ urinaria, U_K es $[K^+]$ urinaria y S_{Na} es $[Na^+]$en el suero.
Pérdidas insensibles
5. ~ 10 mL/kg/día: menos si tiene ventilación mecánica, más si hay fiebre
Total
6. Agregar componentes para determinar déficit de H_2O y pérdida persistente de H_2O; corregir la deficiencia de H_2O en 48-72 h y reponer las pérdidas diarias de H_2O

sanguínea o el estado del volumen, puede ser apropiado iniciar con soluciones salinas hipotónicas (solución salina al 0.225 o 0.45%); en pacientes tratados con volúmenes altos de glucosa a 5%, debe vigilarse la glucosa sanguínea para detectar hiperglucemia.

El cálculo de la eliminación urinaria de H_2O libre de electrólitos ayuda a estimar la pérdida diaria continua de H_2O en pacientes con DI nefrógena o central (cuadro 1-2). En algunos casos de hipernatremia son útiles otras formas de tratamiento. Los enfermos con DI central pueden responder a la administración intranasal de DDAVP. La poliuria de los pacientes estables con DI nefrógena causada por litio puede reducirse con hidroclorotiazida (12.5 a 50 mg/día. Se cree que este diurético aumenta la reabsorción proximal de H_2O y disminuye el aporte distal de solutos, lo que limita la poliuria; los pacientes con DI nefrógena sociada con litio pueden responder a la amilorida (2.5 a 10 mg), que disminuye la entrada de litio a las células principales en la región distal de la nefrona mediante la inhibición del canal epitelial del sodio sensible a la amilorida (ENaC). Sin embargo, es notable que la mayoría de los pacientes con DI nefrógena inducida por litio pueden adaptarse bien si aumentan su consumo de H_2O. En ocasiones se han utilizado fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) para tratar la poliuria por DI nefrógena; disminuyen el efecto negativo de las prostaglandinas locales sobre la concentración urinaria; no obstante, el potencial nefrotóxico de estos fármacos casi siempre los hace una opción terapéutica menos atractiva.

POTASIO

El potasio (K^+) es el catión intracelular principal, por lo que la revisión sobre los trastornos del equilibrio del K^+ debe tomar en cuenta los cambios del intercambio de las reservas intracelulares y extracelulares de este ion (el K^+ extracelular constituye <2% del contenido corporal total de K^+.) La insulina, los agonistas adrenérgicos β_2 y la alcalosis tienden a fomentar la captación celular de K^+; la acidosis, insulinopenia o la hiperosmolalidad aguda (p. ej., después del tratamiento con manitol o glucosa a 50%) fomentan la salida o la reducción de la captación de K^+. Un corolario es que la necrosis hística y la liberación consecuente de K^+ pueden desencadenar hiperpotasemia intensa, sobre todo en presencia de lesión renal aguda. La hiperpotasemia por rabdomiólisis es muy frecuente por la enorme reserva de K^+ en el músculo; la hiperpotasemia también puede ser prominente en el síndrome de lisis tumoral.

Los riñones tienen una función predominante en la excreción de K^+. Aunque el K^+ se transporta a lo largo de la nefrona, son las células principales del segmento conector y la porción cortical del tubo colector las que tienen una participación dominante en la excreción de K^+. La entrada apical de Na^+ a las células principales a través del conducto epitelial del sodio sensible a la amilorida genera una diferencia de potencial luminal negativa que conduce la salida pasiva del potasio a través de los conductos apicales específicos. *Esta relación es clave para comprender los trastornos del potasio junto a la cama misma del paciente*. Por ejemplo, la disminución del aporte distal de Na^+ tiende a limitar la capacidad para excretar K^+, lo que causa hiperpotasemia. Las anormalidades en el RAA pueden inducir hipopotasemia o hiperpotasemia. La aldosterona tiene una influencia importante sobre la excreción de potasio, al aumentar la actividad de los conductos epiteliales del sodio, amplificando de esa forma la fuerza impulsora para la secreción de K^+ a través de la membrana luminal de las células principales.

HIPOPOTASEMIA

El **cuadro 1-3** esboza las causas principales de hipopotasemia. Las arritmias auriculares y ventriculares son las complicaciones más graves de la hipopotasemia. Los pacientes con deficiencia concurrente de Mg o que reciben digoxina tienen un riesgo muy alto de arritmias. Otras manifestaciones clínicas incluyen debilidad muscular, que puede ser marcada cuando la [K^+] sérica es <2.5 mmol/L

CUADRO 1-3 Causas de hipopotasemia

I. Disminución del consumo
   A. Inanición
   B. Ingestión de arcilla
II. Redistribución al interior de las células
   A. Acidobásico
      1. Alcalosis metabólica
   B. Hormonal
      1. Insulina
      2. Incremento de la actividad simpática adrenérgica β_2: después de infarto miocárdico, traumatismo cefálico
      3. Agonistas adrenérgicos β_2: broncodilatadores, tocolíticos
      4. Antagonistas adrenérgicos α
      5. Parálisis periódica tirotóxica
      6. Estimulación de la Na^+/K^+,ATPasa: teofilina, cafeína
   C. Estado anabólico
      1. Administración de vitamina B_{12} o ácido fólico (producción de eritrocitos)
      2. Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (producción de leucocitos)
      3. Nutrición parenteral total
   D. Otras
      1. Seudohipopotasemia
      2. Hipotermia
      3. Parálisis periódica hipopotasémica familiar
      4. Intoxicación por bario: inhibición sistémica de la "fuga" de los conductos de K^+

(*continúa*)

CUADRO 1-3 Causas de hipopotasemia (*Continuación*)

III. Aumento de la pérdida
   A. No renal
      1. Pérdida gastrointestinal (diarrea)
      2. Pérdida tegumentaria (sudor)
   B. Renal
      1. Incremento del flujo distal y del suministro de Na^+ distal: diuréticos, diuresis osmótica, nefropatías con pérdida de sal
      2. Incremento de la secreción de potasio
         a. Exceso de mineralocorticoides: hiperaldosteronismo primario [adenomas productores de aldosterona (APAs), hiperplasia suprarrenal primaria o unilateral (PAH o UAH), hiperaldosteronismo idiopático (IHA) por hiperplasia suprarrenal bilateral y carcinoma suprarrenal, hiperaldosteronismo familiar (FH-I, FH-II, hiperplasia suprarrenal congénita), hiperaldosteronismo secundario (hipertensión maligna, tumores secretores de renina, estenosis de arteria renal, hipovolemia), síndrome de Cushing, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman
         b. Exceso aparente de mineralocorticoides: deficiencia genética de 11β-deshidrogenasa-2 (síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides), inhibición de la 11β-deshidrogenasa-2 (ácido glicirretínico/glicirricínico, carbenoxolona o ambos, Regaliz, productos alimentarios, fármacos), síndrome de Liddle [activación genética de ENaC]
         c. Aniones no reabsorbibles que alcanzan el túbulo contorneado distal: vómito, aspiración nasogástrica, acidosis tubular renal proximal, cetoacidosis diabética, inhalación de pegamento (abuso de tolueno), derivados de penicilina (penicilina, nafcilina, dicloxacilina, ticarcilina, oxacilina y carbenicilina)
      3. Deficiencia de magnesio, anfotericina B, síndrome de Liddle

y, cuando la hipopotasemia es sostenida, hipertensión, íleo, poliuria, formación de quistes renales e incluso insuficiencia renal.

Por lo general, la causa de la hipopotasemia se evidencia a partir de la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio básicas. Sin embargo, la hipopotasemia persistente puede requerir una valoración sistemática más minuciosa (fig. 1-2). La valoración inicial mediante laboratorio debe incluir electrólitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica, Mg^{2+}, Ca^{2+} y biometría hemática completa, así como pH, osmolalidad, creatinina y electrólitos urinarios. Es necesario conocer la osmolalidad sérica y la urinaria para calcular el gradiente transtubular de K^+ (TTKG), el cual debe ser <3 en presencia de hipopotasemia (véase también Hiperpotasemia). Una razón de K^+/creatinina urinaria >13 mmol/g de creatinina (>1.5 mmol/mmol de creatinina) es compatible con excreción excesiva de K^+. En casos específicos pueden ser necesarias pruebas adicionales como la concentración urinaria de Mg^{2+} y Ca^{2+} y las concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona.

TRATAMIENTO HIPOPOTASEMIA

Los objetivos del tratamiento para la hipopotasemia son evitar las consecuencias que ponen en riesgo la vida o las complicaciones crónicas graves, sustituir el déficit asociado de K^+ y corregir la causa subyacente o bien, mitigar la hipopotasemia a futuro. La urgencia del tratamiento depende de la gravedad de la hipopotasemia, de los factores clínicos asociados (cardiopatías, tratamiento con digoxina, etc.) y la tasa de disminución de la K^+ sérica. Los pacientes

con prolongación del intervalo QT o con otros factores de riesgo para arritmia deben ser vigilados con telemetría cardiaca continua durante el tratamiento de sustitución. La sustitución urgente pero cuidadosa de K^+ debe considerarse en pacientes con hipopotasemia redistributiva grave (concentración plasmática de K^+ <2.5 mmol/L) o cuando sobrevengan complicaciones graves; sin embargo, este método conlleva el riesgo de hiperpotasemia de rebote después de la corrección aguda de una causa subyacente. Cuando la actividad excesiva del sistema nervioso simpático parece desempeñar una función dominante en la hipopotasemia redistributiva, como ocurre con la parálisis periódica tirotóxica, la sobredosis de teofilina y las lesiones cefálicas agudas, debe considerarse el uso de dosis elevadas de propanolol (3 mg/kg); este antagonista β-adrenérgico inespecífico corrige la hipopotasemia sin riesgo de hiperpotasemia de rebote. Cabe mencionar que la hipopotasemia es resistente a la corrección en casos de deficiencia de Mg^{2+}, la cual también debe corregirse cuando está presente; la pérdida de cationes por vía renal puede ser en particular notable después de la lesión tubular renal, por ejemplo después de la nefrotoxicidad por cisplatino.

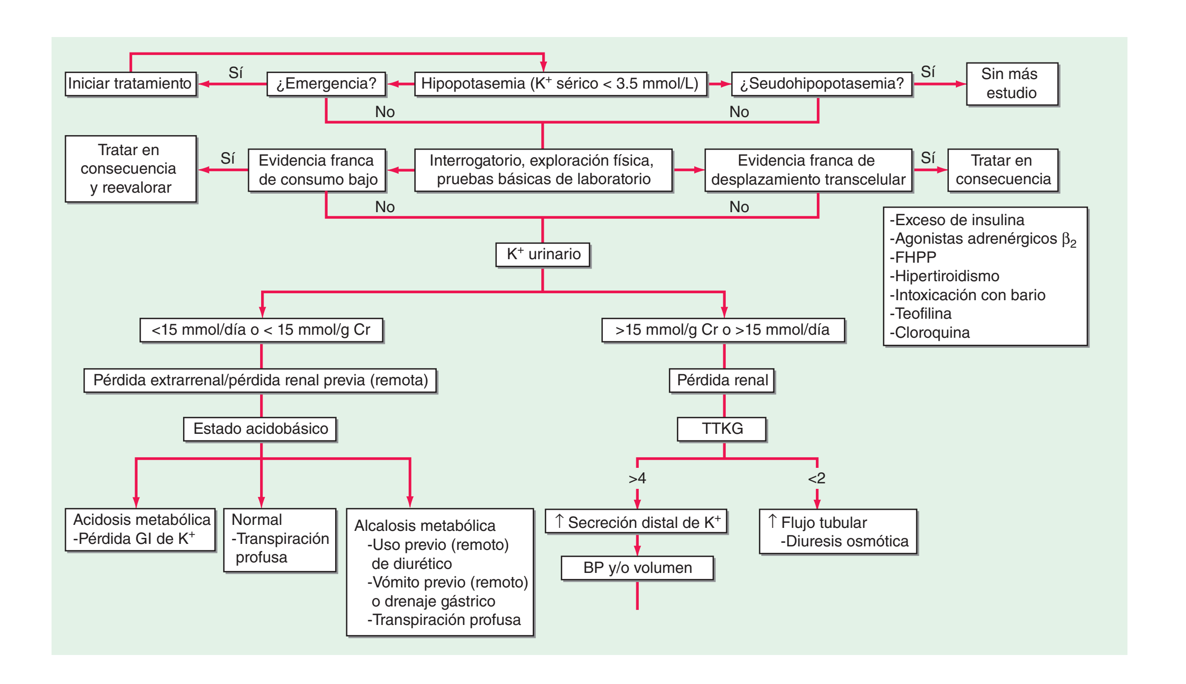
El tratamiento de sustitución con K^+-Cl^- es la base del tratamiento de hipopotasemia. El fosfato de potasio, por vía oral o IV, puede ser apropiado en pacientes con hipopotasemia combinada con hipofosfatemia. Debe considerarse la administración de bicarbonato de potasio o de citrato de potasio en pacientes con acidosis metabólica concomitante. La deficiencia de K^+ y la tasa de corrección debe calcularse de forma tan precisa como sea posible; la función renal, fármacos y enfermedades asociadas, como diabetes, deben tomarse en consideración para ajustar el riesgo de sobrecorrección. En ausencia de redistribución anormal de K^+, el déficit total se correlaciona con la concentración sérica de K^+ de forma tal que ocurre una reducción en suero de K^+ cercana a 0.27 mmol por cada reducción de 100 mmol en las reservas corporales totales. Dado el retraso de la redistribución del potasio en el compartimiento intracelular, el déficit debe sustituirse en forma gradual a lo largo de 24 a 48 h, con vigilancia frecuente de la concentración plasmática de K^+ para evitar la reposición excesiva transitoria y la hiperpotasemia transitoria, si esto es apropiado. Si la hipopotasemia es intensa (<2.5 mmol/L) o si no es posible o tolerable la complementación oral, puede administrarse KCl intravenoso a través de una vena central con vigilancia cardiaca en la unidad de cuidados intensivos, a un ritmo no mayor de 20 mmol/h. El KCl siempre debe administrarse en soluciones salinas, no con glucosa; el aumento en la insulina inducido por la glucosa causaría exacerbación aguda de la hipopotasemia.

También deben considerarse las estrategias para reducir las pérdidas de K^+. Estas medidas pueden incluir reducir la dosis de diuréticos que no ahorran potasio, restringir el consumo de Na^+ y utilizar combinaciones clínicamente apropiadas de fármacos que eliminan y que conservan potasio (p. ej., diuréticos de asa con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).

HIPERPOTASEMIA

Las causas de la hiperpotasemia se delinean en el **cuadro 1-4**; en la mayor parte de los casos se debe a la disminución de la excreción renal de K^+. No obstante, los aumentos del K^+ en la dieta pueden tener un efecto importante en personas susceptibles, como los diabéticos con hipoaldosteronismo hiporreninémico y nefropatía crónica. Los fármacos que influyen en el eje renina-angiotensina-aldosterona también son causa importante de hiperpotasemia.

La prioridad primaria del tratamiento de la hiperpotasemia es valorar la necesidad de tratamiento urgente (cambios ECG, K^+ ≥6.0 mM, o ambos). En este caso, debe realizarse un estudio integral para identificar la causa (**fig. 1-3**). La anamnesis y la exploración física deben enfocarse en los fármacos (p. ej., inhibidores de la ACE, NSAID, trimetoprim-sulfametoxazol), dieta y complementos dietéticos (p. ej., sustituto de sal), factores de riesgo para insuficiencia renal, reducción del gasto urinario, presión sanguínea y estado del volumen. Las pruebas de laboratorio iniciales deben incluir electrólitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica, Mg^{2+}, Ca^{2+} y biometría hemática completa, así como pH, osmolalidad, creatinina y electrólitos urinarios. Una $[Na^+]$ urinaria <20 meq/L sugiere que el aporte distal de sodio es un factor limitante para la excreción de K^+; la restitución del


Iniciar tratamiento
Sí
¿Emergencia?
Hipopotasemia (K+ sérico < 3.5 mmol/L)
¿Seudohipopotasemia?
Sí
Sin más estudio
No
No
Tratar en consecuencia y reevalorar
Sí
Evidencia franca de consumo bajo
Interrogatorio, exploración física, pruebas básicas de laboratorio
Evidencia franca de desplazamiento transcelular
Sí
Tratar en consecuencia
No
No
-Exceso de insulina
-Agonistas adrenérgicos β2
-FHPP
-Hipertiroidismo
-Intoxicación con bario
-Teofilina
-Cloroquina
K+ urinario
<15 mmol/día o < 15 mmol/g Cr
>15 mmol/g Cr o >15 mmol/día
Pérdida extrarrenal/pérdida renal previa (remota)
Pérdida renal
Estado acidobásico
TTKG
>4
<2
Acidosis metabólica
-Pérdida GI de K+
Normal
-Transpiración profusa
Alcalosis metabólica
-Uso previo (remoto) de diurético
-Vómito previo (remoto) o drenaje gástrico
-Transpiración profusa
↑ Secreción distal de K+
↑ Flujo tubular
-Diuresis osmótica
BP y/o volumen

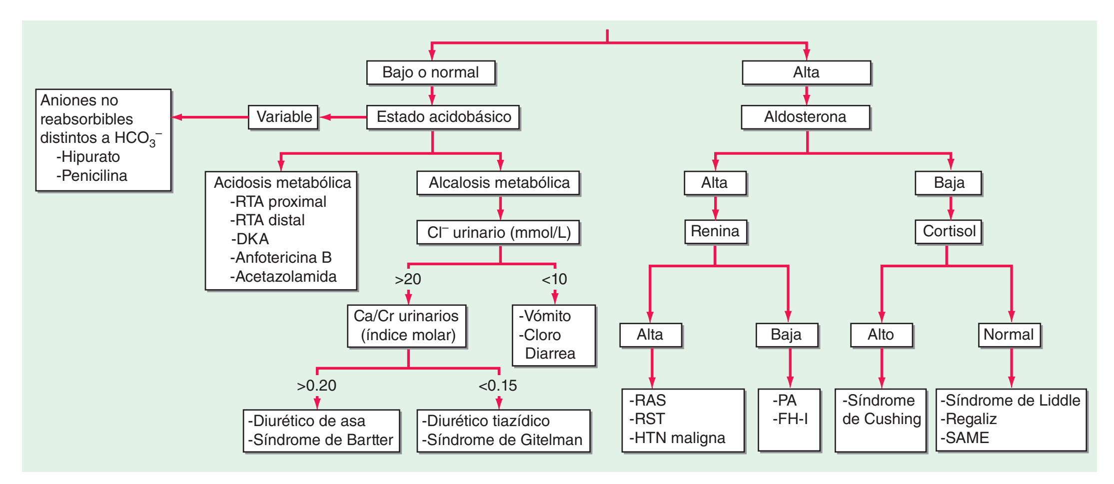


FIGURA 1-2 Abordaje diagnóstico en hipopotasemia. Véase el texto para detalles. BP, presión arterial; DKA, cetoacidosis diabética; FHPP, parálisis periódica hipopotasémica familiar; FH-I, hiperaldosteronismo familiar tipo I; GI, gastrointestinal; HTN, hipertensión; PA, aldosteronismo primario; RAS, estenosis de arteria renal; RST, tumor secretor de renina; RTA, acidosis tubular renal; SAME, síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides; TTKG, gradiente transtubular de potasio. [Tomada con autorización *Mount DB, Zandi-Nejad K: Disorders of potassium balance, in The Kidney, 8th ed, BM Brenner [ed]. Philadelphia, Saunders, 2008; with permission*].

CUADRO 1-4 Causas de hiperpotasemia

I. "Seudohiperpotasemia"
   A. Salida de potasio de la célula: trombocitosis, eritrocitosis, leucocitosis, hemólisis *in vitro*
   B. Defectos hereditarios del transporte de la membrana eritrocitaria

II. Desplazamiento del interior al exterior de las células
   A. Acidosis
   B. Hiperosmolalidad; medio de contraste radiográfico, glucosa hipertónica, manitol
   C. Antagonistas adrenérgicos β (no cardioselectivos)
   D. Digoxina y glucósidos relacionados (adelfa amarilla, dedalera, bufadienolida)
   E. Parálisis periódica hiperpotasémica
   F. Lisina, arginina y ácido épsilon aminocaproico (similares desde el punto de vista estructural, con carga positiva)
   G. Succinilcolina; golpe de calor, lesión neuromuscular, atrofia por desuso, mucositis o inmovilización prolongada
   H. Lisis tumoral rápida

III. Excreción inadecuada
   A. Inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona; aumento del riesgo de hiperpotasemia cuando se usan en combinación
      1. Inhibidores de ACE
      2. Inhibidores de renina: alisquirén (combinados con inhibidores de ACE o antagonistas de los receptores de angiotensina, (ARB)
      3. ARB
      4. Antagonismo del receptor de mineralocorticoides: espironolactona, eplerenona, drospirenona
      5. Antagonismo de ENaC: amilorida, triamtereno, trimetoprim, pentamidina, nafamostat
   B. Disminución del aporte distal
      1. Insuficiencia cardiaca congestiva
      2. Depleción de volumen
   C. Hipoaldosteronismo hiporreninémico
      1. Enfermedades tubulointersticiales: lupus eritematoso sistémico (SLE), anemia drepanocítica, uropatía obstructiva
      2. Diabetes, nefropatía diabética
      3. Fármacos: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, bloqueadores beta, ciclosporina, tacrolimo
      4. Nefropatía crónica, edad avanzada
      5. Seudohipoaldosteronismo tipo II: defectos en las cinasas WNK1 o WNK4
   D. Resistencia renal a mineralocorticoide
      1. Enfermedades tubulointersticiales: SLE, amiloidosis, anemia drepanocítica, uropatía obstructiva, síndrome posterior a necrosis tubular aguda
      2. Hereditarias: seudohipoaldosteronismo tipo I, defectos del receptor mineralocorticoide o los ENaC

(*continúa*)

CUADRO 1-4 Causas de hiperpotasemia (*Continuación*)

E. Insuficiencia renal avanzada con tasa de filtración glomerular (GFR) baja
   1. Nefropatía crónica
   2. Nefropatía en etapa terminal
   3. Lesión renal aguda oligúrica

F. Insuficiencia suprarrenal primaria
   1. Autoinmunitaria: enfermedad de Addison, endocrinopatía poliglandular
   2. Infecciosa: VIH, citomegalovirus, tuberculosis, micosis diseminada
   3. Infiltrativa: amiloidosis, enfermedad maligna, cáncer metastásico
   4. Inducida por fármacos: heparina, heparina de bajo peso molecular
   5. Hereditaria: hipoplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita, deficiencia de aldosterona sintetasa
   6. Hemorragia o infarto suprarrenal: puede ocurrir en el síndrome antifosfolípidos

volumen con solución salina a 0.9% o el tratamiento con furosemida podrían ser eficaces para reducir la $[K^+]$ sérica al aumentar el aporte distal de Na^+.

Es necesario conocer la osmolalidad sérica y urinaria para calcular el TTKG. Los valores esperados de TTKG dependen mucho de los datos de la historia clínica: <3 en presencia de hipopotasemia y >7 a 8 en caso de hiperpotasemia.

$$\text{TTKG} = \frac{[K^+]_{\text{urinaria}} \times \text{OSM}_{\text{sérica}}}{[K^+]_{\text{urinaria}} \times \text{OSM}_{\text{sérica}}}$$

TRATAMIENTO HIPERPOTASEMIA

La consecuencia más importante de la hiperpotasemia es la alteración de la conducción cardiaca, con riesgo de paro cardiaco bradiarrítmico. La **figura 1-4** muestra patrones electrocardiográficos seriados en hiperpotasemia; las manifestaciones de la hiperpotasemia en el ECG deben considerarse una urgencia médica real y tratarse como tal. Sin embargo, los cambios en el ECG por hiperpotasemia son muy insensibles, sobre todo en pacientes con nefropatía crónica. Por estas limitaciones, los pacientes con hiperpotasemia significativa (K^+ ≥6 a 6.5 mmol/L) que carecen de cambios en el ECG también deben recibir tratamiento agresivo.

El manejo urgente de la hiperpotasemia requiere un ECG de 12 derivaciones, hospitalización, monitoreo cardiaco continuo y tratamiento inmediato. Este último se divide en tres categorías: 1) antagonismo de los efectos cardiacos de la hiperpotasemia, 2) reducción rápida de la $[K^+]$ mediante redistribución al interior de las células y 3) eliminación del K^+ del organismo. En el **cuadro 1-5** se resume el tratamiento de la hiperpotasemia.

TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS (FIG. 1-5)

La regulación del pH normal (7.35 a 7.45) depende tanto de los pulmones como de los riñones. Según la ecuación de Henderson-Hasselbach, el pH es una función de la proporción entre el bicarbonato (HCO_3^-; regulado por los riñones y la PCO_2 (regulada por los pulmones). La relación HCO_3/PCO_2 es útil para clasificar los trastornos del equilibrio acidobásico.

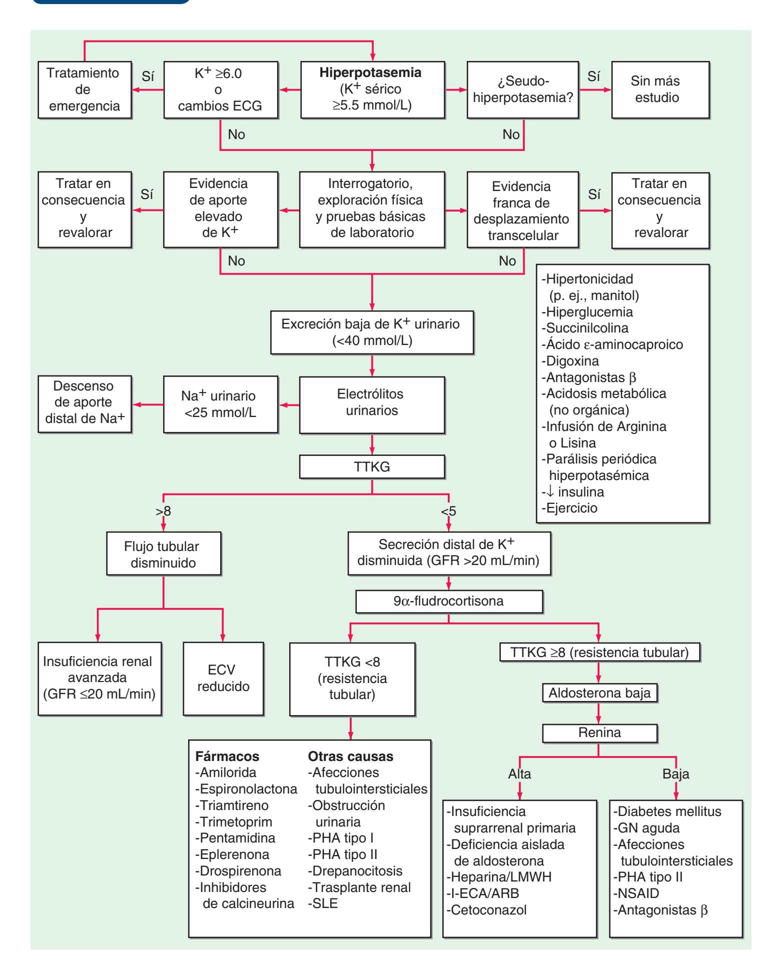


FIGURA 1-3 Abordaje diagnóstico en hiperpotasemia. Véase el texto para conocer los detalles. ACEI, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; acute GN, glomerulonefritis aguda; ARB, antagonista del receptor de angiotensina II; ECG, electrocardiograma; ECV, volumen circulatorio eficaz; GFR, tasa de filtración glomerular; LMW, heparina de bajo peso molecular; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; PHA, seudohipoaldosteronismo; SLE, lupus eritematoso sistémico; TTKG, gradiente transtubular de potasio. [Tomada con autorización a partir de *Mount DB, Zandi-Nejad K: Disorders of potassium balance, in The Kidney, 8th ed, BM Brenner [ed]. Philadelphia, Saunders, 2008; with permission.*

La acidosis se debe a la ganancia de ácido o pérdida de álcali; sus causas pueden ser metabólicas (descenso del HCO_3^- sérico) o respiratorias (aumento de la PCO_2). La alcalosis se produce por pérdida de ácido o adición de base, y puede ser de origen metabólico (aumento de la $[HCO_3^-]$) o respiratorio (descenso de la PCO_2).

Para limitar el cambio del pH, los trastornos metabólicos inducen una respuesta compensatoria inmediata de la ventilación; la compensación renal completa de los trastornos respiratorios es un proceso más lento, de manera que las compensaciones "agudas" son de magnitud menor que las

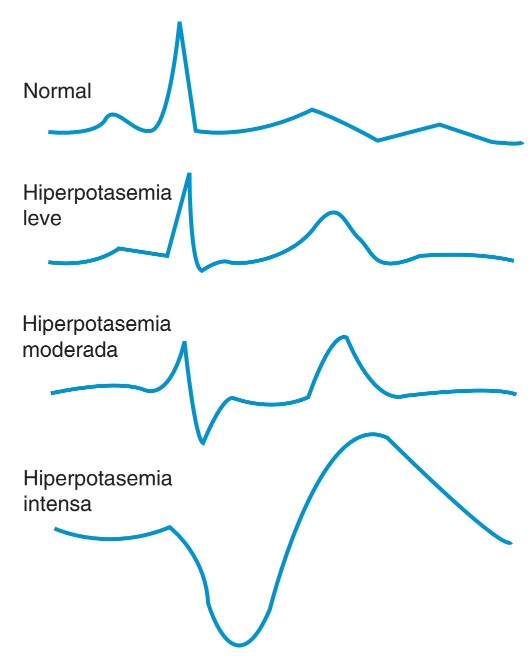


FIGURA 1-4 Diagramas de ECG con concentraciones normal y alta de potasio sérico. Las ondas T picudas (derivaciones precordiales) van seguidas de ondas R bajas, QRS ancho, P-R prolongado, pérdida de onda P y, por último, onda sinusal.

"crónicas". Los trastornos acidobásicos simples se componen de un trastorno primario y su respuesta compensatoria. En los trastornos mixtos existe una combinación de trastornos primarios.

La causa de los trastornos acidobásicos casi siempre resulta evidente a partir de los datos de la anamnesis, la exploración física y las pruebas básicas de laboratorio. La valoración inicial mediante laboratorio depende del trastorno acidobásico dominante, pero en caso de acidosis y alcalosis metabólicas debe incluir cuantificación de electrólitos, BUN, creatinina, albúmina, pH urinario y electrólitos urinarios. No siempre es necesario medir los gases arteriales (ABG) en pacientes con un trastorno acidobásico simple, como acidosis metabólica leve en presencia de insuficiencia renal crónica. Sin embargo, es necesario contar con ABG y electrólitos séricos para hacer una valoración completa de trastornos acidobásicos más complejos. Debe estimarse la respuesta compensatoria a partir de los ABG; la fórmula de Winter [$PaCO_2 = (1.5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$] es muy útil para valorar la respuesta respiratoria ante la acidosis metabólica. También hay que calcular el desequilibrio aniónico; desequilibrio aniónico = $[Na^+] - ([HCO_3^-] + [Cl^-])$ = aniones no cuantificados – cationes no cuantificados. El desequilibrio aniónico debe ajustarse según los cambios de la concentración de la albúmina, un anión no medido abundante. "Desequilibrio aniónico ajustado" = desequilibrio aniónico + ~2.5 × (4 – albúmina en mg/100 ml). Otras pruebas de apoyo ayudan a aclarar la variante específica de acidosis con desequilibrio aniónico (véase adelante).

ACIDOSIS METABÓLICA

La concentración baja de bicarbonato en la acidosis metabólica se debe a la adición de ácidos (orgánicos o inorgánicos) o a la pérdida de HCO_3^-. Las causas de la acidosis metabólica suelen clasificarse con base en la presencia o ausencia de aumento del desequilibrio aniónico (**cuadro 1-6**). La acidosis con aumento de desequilibrio aniónico (>12 mmol/L) se debe al aporte de ácido (distinto

CUADRO 1-5 Tratamiento de la hiperpotasemia

Mecanismo	Tratamiento	Dosis	Inicio	Duración	Comentarios
Estabilizar potencial de membrana	Calcio	Gluconato de Ca 10%, 10 mL en 10 min	1-3 min	30-60 min	Repetir en 5 min si persisten cambios ECG; evitar en toxicidad por digoxina.
Captación celular de K^+	Insulina regular	10 U con 50 mL de glucosa 50% si glucemia <250 mg/100 mL	30 min	4-6 h	Puede repetirse en 15 min; iniciar glucosa 10% IV a 50-75 mL/h para evitar hipoglucemia de rebote.
	Agonista β_2	Albuterol nebulizado, 10-20 mg en 4 mL de solución salina	30 min	2-4 h	Puede ser sinérgico o aditivo a la insulina; no debe usarse como tratamiento único; usar con cuidado si hay cardiopatía; puede causar taquicardia e hiperglucemia.
Eliminación de K^+	Sulfonato sódico de poliestireno	30-60 mg VO en sorbitol 20%	6 h	¿	Para mantener la eficacia puede ser necesaria más de una dosis. Puede causar necrosis colónica letal, en particular formulado en enema y durante el posoperatorio.
	Furosemida	20-250 mg IV	15 min	4-6 h	Depende de la respuesta y función renal adecuadas.
	Hemodiálisis		Inmediato		La eficacia depende del tratamiento previo de hiperpotasemia (con descenso de K^+ sérico), de dializador usado, de flujo sanguíneo y de velocidad de dializado, y de gradiente de K^+ entre suero y dializado.

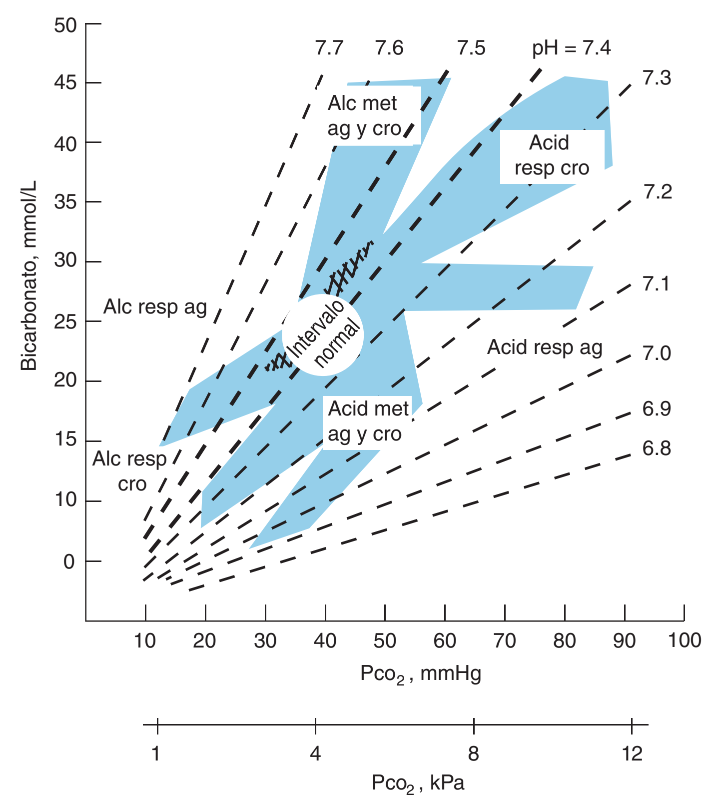


FIGURA 1-5 Nomograma que muestra bandas para trastornos acidobásicos respiratorios y metabólicos no complicados en sujetos sin intervención. Cada banda de confianza representa el promedio ±2 desviaciones estándar (SD) para la respuesta compensatoria de los sujetos normales o pacientes ante un trastorno primario determinado. Ac, aguda; cro, crónica; resp, respiratoria; met, metabólica; acid, acidosis; alc, alcalosis. (Tomada de *Levinsky NG: HPIM-12, p. 290; modified from Arbus GS: Can Med Assoc J 109:291, 1973.*)

al HCl) y aniones no medidos. Las causas frecuentes incluyen cetoacidosis [cetoacidosis diabética (DKA), inanición, alcohol], acidosis láctica, intoxicación (salicilatos, etilenglicol y metanol) e insuficiencia renal.

Las causas poco comunes y recién reconocidas de acidosis con desequilibrio aniónico incluyen acidosis D-láctica, toxicidad por propilenglicol y 5-oxoprolinuria (también conocida como aciduria piroglutámica). La acidosis D-láctica (aumento del enantiómero D del lactato) puede ocurrir en pacientes con extirpación, enfermedad o derivación del intestino delgado, lo que incrementa el aporte de carbohidratos al colon. La multiplicación intestinal excesiva de microorganismos que transforman los carbohidratos en D-lactato desencadena la acidosis D-láctica; esto ocasiona una gran variedad de síntomas neurológicos que se resuelven después de un tratamiento antibiótico adecuado para la modificación de la flora intestinal. El propilenglicol es un solvente común en las formulaciones intravenosas de diversos fármacos, en particular el lorazepam. Los pacientes que reciben dosis elevadas de estos fármacos pueden desarrollar acidosis metabólica hiperosmolar con desequilibrio aniónico, debida sobre todo al aumento del lactato y a menudo acompañada de insuficiencia renal. La aciduria piroglutámica (5-oxoprolinuria) es una acidosis con desequilibrio anió-

CUADRO 1-6 Acidosis metabólica

Acidosis sin desequilibrio aniónico		Acidosis con desequilibrio aniónico	
Causa	**Indicio**	**Causa**	**Indicio**
Diarrea por enterostomía	Interrogatorio; K^+ drenaje	DKA	Hiperglucemia, cetonas
RF	Nefropatía crónica temprana	RF	Nefropatía crónica tardía
RTA		Acidosis láctica	Cuadro clínico + $\uparrow$ lactato sérico Interrogatorio, cetonas + leve, brecha osm +
Proximal	$\downarrow K^+$, presencia de otros defectos tubulares proximales (síndrome de Fanconi)	(L -lactato) Cetoacidosis alcohólica	Hx; debilidad + cetonas + desequilibrio aniónico
Distal-hipopotasémica	$\downarrow K^+$, hipercalciuria, UpH > 5.5	Inanición	Anamnesis; acidosis leve; + cetonas
Distal-hiperpotasémica	$\uparrow K^+$, PRA/aldo normal, UpH > 5.5	Salicilatos	Anamnesis; zumbido de oídos; concentraciones séricas altas; + cetonas; + lactato
Distal-hipoaldosteronismo hiporreninémico	$\uparrow K^+$, $\downarrow$PRA/aldo; UpH < 5.5	Metanol	AG amplia, alcalosis respiratoria concurrente, retinitis, tamiz toxicológico +, brecha osm
Por dilución	Expansión masiva de volumen con solución salina		
Ureterosigmoidostomía	Asa ileal obstruida	Etilenglicol	+RF, síntomas SNC, tamiz toxicológico +, cristaluria, brecha osm
Hiperalimentación	Infusión de aminoácidos	Acidosis D-láctica	Enfermedades de intestino delgado, síntomas neurológicos prominentes
Acetazolamida, NH_4Cl, HCl de lisina, HCl de arginina, HCl de sevelamer	Antecedente de administración de estos fármacos	Propilenglicol Aciduria piroglutámica, 5-oxoprolinuria	Infusiones IV, p. ej., lorazepam; brecha osm +, RF, AG amplia, paracetamol crónico

Abreviaturas: AG, desequilibrio aniónico; DKA, cetoacidosis diabética osm gap, brecha osmolar; PRA, actividad plasmática de renina; RF Insuficiencia renal; RTA, acidosis tubular renal; UpH, pH urinario;

nico aumentado causado por la disfunción del ciclo del glutamilo gamma, que restituye el glutatión intracelular; la 5-oxoprolina es un producto intermedio de ese ciclo.

Los defectos hereditarios del ciclo del glutamilo gamma se acompañan de 5-oxoprolinuria; los defectos adquiridos aparecen durante el tratamiento con paracetamol debido a la depresión del ciclo por el descenso del glutatión y la síntesis excesiva de 5-oxoprolina. La resolución se logra tras suspender el paracetamol; el tratamiento con *N*-acetilcisteína para reponer las reservas de glutatión acelera la recuperación.

La diferenciación de las diversas acidosis con desequilibrio aniónico depende de la situación clínica y las pruebas sistemáticas de laboratorio (**cuadro 1 -6**), junto con las mediciones de lactato sérico, cetonas, tamices toxicológicos (si se sospecha ingestión de etilenglicol o metanol) y osmolalidad sérica. La acidosis D-láctica puede diagnosticarse con un ensayo específico para el enantiómero D; la 5-oxoprolinuria se diagnostica con base en la situación clínica y se confirma mediante análisis con cromatografía de gases/espectroscopia de masa de la orina, una prueba para detección pediátrica disponible en muchos sitios para identificación de defectos congénitos del metabolismo (casi siempre "ácidos orgánicos en orina").

Es probable que los sujetos con intoxicación por etilenglicol, metanol o propilenglicol tengan una "brecha osmolar", definida como una diferencia >10 mosm/kg entre la osmolalidad sérica calculada y la cuantificada. Osmolalidad calculada = $2 \times Na^+$ + glucosa/18 + BUN/2.8. Es importante señalar que los pacientes con cetoacidosis alcohólica y acidosis láctica también presentan en ocasiones aumento modesto de la brecha osmolar; otra posibilidad es que los individuos hayan metabolizado por completo el etilenglicol o el metanol en el momento de la presentación, y exista aumento de desequilibrio aniónico mas no del osmolar. Sin embargo, la disponibilidad rápida de la cifra de osmolalidad sérica medida ayuda para valorar y tratar con rapidez estas urgencias médicas.

La acidosis con desequilibrio aniónico normal puede ser resultado de la pérdida de HCO_3^- a través del tubo digestivo. La diarrea es por mucho la causa más frecuente, pero otros trastornos gastrointestinales acompañados de pérdidas externas de líquidos ricos en bicarbonato pueden inducir deficiencias intensas de álcali, como el íleo secundario a obstrucción intestinal, en el que pueden acumularse litros de líquido alcalino en el lumen del intestino. Varias formas de enfermedad renal se vinculan con acidosis sin desequilibrio aniónico por una menor reabsorción tubular del HCO_3^- filtrado, reducción de la excreción de amonio (NH_4^+) o ambas. Las etapas tempranas de la nefropatía progresiva a menudo se acompañan de acidosis sin desequilibrio aniónico, con desarrollo de ésta en la insuficiencia renal más avanzada. También existe acidosis sin desequilibrio aniónico en la acidosis tubular renal y en caso de lesión tubulointersticial, como ocurre después de necrosis tubular aguda, nefritis intersticial alérgica u obstrucción urinaria. Por último, puede haber acidosis sin desequilibrio aniónico por cargas de ácidos exógenos después de la expansión rápida de volumen con soluciones salinas, administración de NH_4Cl (componente del jarabe para la tos), clorhidrato de lisina o tratamiento con clorhidrato de sevelamer, un agente quelante del fosfato.

El cálculo del desequilibrio aniónico urinario es útil en la valoración de la acidosis metabólica hiperclorémica, junto con una medición del pH urinario. El desequilibrio aniónico urinario se define como $([Na^+] + [K^+]) - [Cl^-]$ = [aniones no cuantificados] – [cationes no cuantificados] en orina; el ion NH_4^+ es el catión urinario principal no cuantificado en la acidosis metabólica, en la que el desequilibrio aniónico urinario puede tener valores negativos altos. Por lo tanto, un desequilibrio aniónico negativo sugiere pérdidas GI de HCO_3^-, con una respuesta renal apropiada y aumento de la excreción de NH_4^+; una desequilibrio aniónico positivo sugiere acidificación urinaria inapropiada, como se ve en la insuficiencia renal o la acidosis tubular renal distal. Una limitación importante es que la excreción renal rápida de aniones no medidos en la acidosis con desequilibrio aniónico, que se observa de manera característica en la cetoacidosis diabética, puede reducir el deseuilibrio aniónico sérico y generar un valor positivo del desequilibrio aniónico urinario a pesar de la excreción urinaria adecuada de NH_4^+; esto podría conducir al diagnóstico erróneo de acidosis tubular renal.

TRATAMIENTO ACIDOSIS METABÓLICA

El tratamiento de la acidosis metabólica depende de su causa y gravedad. La cetoacidosis diabética responde a la administración de insulina e hidratación agresiva; se debe vigilar la $[K^+]$ sérica y administrar KCl, dado que la corrección de la insulinopenia puede inducir hipopotasemia profunda.

La administración de álcali en las acidosis con desequilibrio aniónico es controversial, y rara vez es adecuada en la cetoacidosis diabética. Es razonable tratar la acidosis láctica grave con HCO_3^- intravenoso a una velocidad suficiente para mantener un pH >7.20; el tratamiento de la acidosis láctica moderada con HCO_3^- es causa de controversia. Sin embargo, el bicarbonato intravenoso es apropiado para disminuir la acidosis D-láctica, la toxicidad por etilenglicol y metanol, y la 5-oxoprolinuria.

La acidosis metabólica crónica debe tratarse cuando la [HCO_3^-] es <18 a 20 mmol/L. En pacientes con nefropatía crónica, existe cierta evidencia de que la acidosis promueve el catabolismo de proteínas y puede empeorar la enfermedad ósea. También existe cierta evidencia que la corrección de la acidosis metabólica en pacientes con nefropatía crónica reduce la tasa de progresión para la enfermedad renal en etapa terminal. El citrato de sodio puede tener mejor sabor que el $NaHCO_3$ oral. El tratamiento oral con $NaHCO_3$ casi siempre se inicia con 650 mg tres veces al día y se ajusta en ascenso para mantener la [HCO_3^-].

ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica se debe a la elevación primaria de la [HCO_3^-] sérica, y se distingue de la acidosis respiratoria crónica (con aumento compensatorio de la reabsorción renal de HCO_3^-) por el incremento concomitante del pH sanguíneo (normal o bajo en la acidosis respiratoria crónica). La administración de álcalis exógenos (HCO_3^-, acetato, citrato o lactato) puede desencadenar alcalosis si la capacidad normal para excretar HCO_3^- disminuye o si su reabsorción renal aumenta. Un problema con un resurgimiento reciente es el "síndrome por leche alcalina", una tríada de hipercalcemia, alcalosis metabólica e insuficiencia renal aguda debida a la ingestión de carbonato de calcio, casi siempre para el tratamiento o prevención de la osteoporosis o por alivio sintomático de la enfermedad ulcerosa péptica.

La alcalosis metabólica se produce sobre todo por retención renal de HCO_3^-, resultado de varios mecanismos subyacentes. Por lo general, los pacientes se dividen en dos subtipos: los que responden al Cl^- y los resistentes a éste. La medición del Cl^- urinario permite hacer esta distinción en la clínica (**fig. 1-6**). Las causas típicas de la alcalosis sensible a Cl^- son de origen GI, por vómito o aspiración gástrica a través de una sonda nasogástrica, o de origen renal por tratamiento diurético. Hipovolemia, deficiencia de Cl^-, activación del eje RAA e hipopotasemia se interrelacionan para mantener esta alcalosis hipoclorémica o "por contracción". Los distintos síndromes de exceso verdadero o aparente de mineralocorticoides causan alcalosis metabólica resistente a Cl^- (fig. 1-6); la mayoría de estos pacientes tiene hipopotasemia, expansión de volumen, hipertensión o todas ellas.

Las variantes frecuentes de alcalosis metabólica casi siempre se diagnostican con base en la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio básicas. Los ABG ayudan a determinar si la elevación de la [HCO_3^-] refleja alcalosis metabólica o acidosis respiratoria crónica; los ABG son necesarios para el diagnóstico de trastornos acidobásicos mixtos. La medición de los electrólitos urinarios ayuda a separar las formas sensibles de las refractarias al Cl^-. Por lo tanto, la [Na^+] urinaria puede ser >20 meq/L en la alcalosis con respuesta a Cl^- a pesar de la presencia de hipovolemia; sin embargo, la [Cl^-] urinaria es muy baja excepto en pacientes con hipopotasemia grave. Un hecho notable es que la [Cl^-] urinaria puede ser muy variable en los pacientes con alcalosis relacionada con diuréticos, según la relación temporal con la administración del fármaco. Otras pruebas diagnósticas, como renina plasmática, aldosterona y cortisol, pueden ser apropiadas en las variantes resistentes al cloro con [Cl^-] urinaria alta (fig. 1-6).

TRATAMIENTO ALCALOSIS METABÓLICA

El trastorno acidobásico en la alcalosis sensible a Cl^- casi siempre responde a la infusión de solución salina, pero también debe corregirse la hipopotasemia relacionada. Los pacientes con exceso real o aparente de mineralocorticoides requieren tratamiento específico del trastorno subyacente. Por ejemplo, la hipersensibilidad de los ENaC produce el síndrome de Liddle, que puede responder al tratamiento con amilorida y medicamentos relacionados. A su vez, es posible que los pacientes con hiperaldosteronismo respondan al bloqueo del receptor

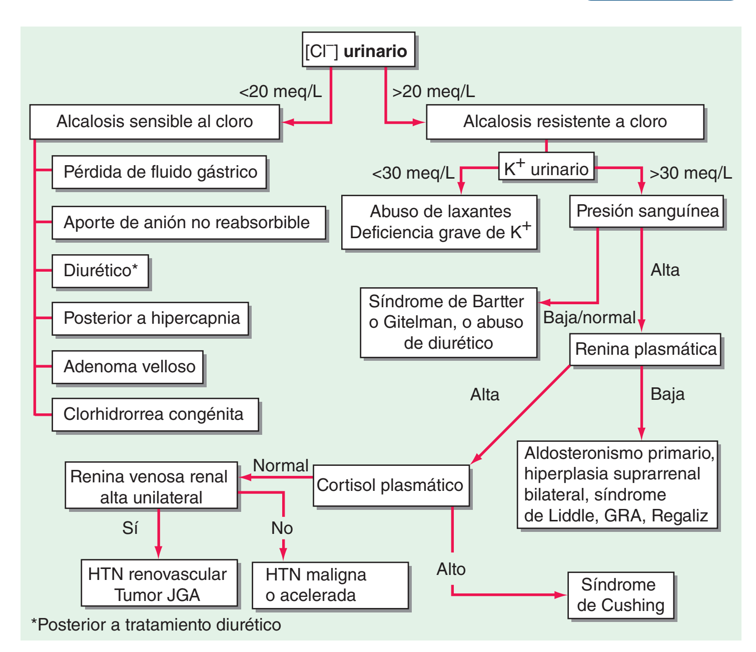


FIGURA 1-6 Abordaje diagnóstico en alcalosis metabólica. Véase el texto para conocer los detalles. JGA, aparato yuxtaglomerular; GRA, aldosteronismo remediable con glucocorticoide; HTN, hipertensión. (Modificada con autorización a partir de *Dubose TD: Disorders of acid-base balance, in The Kidney, 8th ed, BM Brenner [ed]. Philadelphia, Saunders, 2008; with permission.*)

mineralocorticoide con espironolactona o eplerenona. Por último, la alcalosis grave en pacientes en la unidad de cuidados intensivos a veces amerita tratamiento con fármacos acidificantes, como acetazolamida.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria se caracteriza por retención de CO_2 por insuficiencia de la ventilación. Las causas incluyen uso de sedantes, accidente vascular cerebral, neumopatía crónica, obstrucción de la vía respiratoria, edema pulmonar grave, trastornos neuromusculares y paro cardiorrespiratorio. Los síntomas incluyen confusión, asterixis y obnubilación.

TRATAMIENTO ACIDOSIS RESPIRATORIA

El objetivo es mejorar la ventilación mediante higiene pulmonar y reversión del broncoespasmo. A veces se requiere intubación o ventilación sin penetración corporal con presión positiva (NPPV) en los casos agudos graves. La acidosis por hipercapnia casi siempre es leve, pero las acidosis respiratoria y metabólica combinadas pueden causar un descenso profundo del pH. La acidosis respiratoria puede acompañar a la ventilación con volumen corriente bajo en pacientes en la unidad de cuidados intensivos, que podrían requerir una “corrección exagerada” metabólica para mantener un pH neutral.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

La ventilación excesiva induce reducción primaria del CO_2 y aumento del pH en neumonía, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y asma. Son frecuentes el dolor y las etiologías psicó-

genas; otras causas incluyen fiebre, hipoxemia, septicemia, *delirium tremens*, salicilatos, insuficiencia hepática, ventilación mecánica excesiva y lesiones del SNC. El embarazo se relaciona con alcalosis respiratoria leve. La alcalosis respiratoria grave puede ocasionar convulsiones, tetania, arritmias cardiacas o pérdida de la conciencia.

TRATAMIENTO ALCALOSIS RESPIRATORIA

Su tratamiento debe dirigirse a los trastornos subyacentes. En los casos psicógenos a veces son necesarias la sedación o una bolsa para respiración del aire espirado.

TRASTORNOS "MIXTOS"

En muchas circunstancias existe más de un trastorno acidobásico. Los ejemplos incluyen acidosis metabólica y respiratoria combinadas con choque cardiógeno, alcalosis metabólica y acidosis con desequilibrio aniónico en pacientes con vómito y cetoacidosis diabética, y acidosis metabólica con desequilibrio aniónico y alcalosis respiratoria en pacientes con toxicidad por salicilato. Es posible que el diagnóstico sea evidente con los datos clínicos o lo sugieran las relaciones entre la PCO_2 y la $[HCO_3^-]$, que divergen de las encontradas en trastornos simples. Por ejemplo, la PCO_2 en un paciente con acidosis metabólica y alcalosis respiratoria será mucho menor que lo esperado con base en la $[HCO_3^-]$ y la fórmula de Winter $[PaCO_2 = (1.5 \times [HCO_3^-]) + 8 + 2]$.

En la acidosis "simple" con desequilibrio aniónico, **éste** aumenta en proporción a la caída de la $[HCO_3^-]$. Un descenso menor de la $[HCO_3^-]$ sérica respecto del desequilibrio aniónico sugiere alcalosis metabólica concomitante. Por el contrario, un descenso *mayor* desproporcionado de la $[HCO_3^-]$ que del desequilibrio aniónico sugiere la presencia de acidosis metabólica mixta con y sin desequilibrio aniónico. Sin embargo, hay que señalar que estas interpretaciones asumen una relación 1:1 entre aniones no medidos y descenso de la $[HCO_3^-]$, lo cual no siempre ocurre en todos los pacientes o se presenta conforme la acidosis evoluciona. Por ejemplo, la reanimación con volumen en pacientes con cetoacidosis diabética casi siempre aumenta la filtración glomerular y la excreción urinaria de cetonas, lo que produce un descenso del desequilibrio aniónico en ausencia de acidosis sin desequilibrio aniónico concurrente.

Para una revisión más detallada véase



Para una revisión más detallada, véase Mount DB: Desequilibrios hidroelectrolíticos, cap. 63, p. 295; and DuBose TD Jr: Acidosis y alcalosis, cap. 66, p. 315, in HPIM-19. Véase también Mount DB, Zandi-Nejad K: Disorders of potassium balance, in The Kidney, 9th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2011; y Ellison DH, Berl T: Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 356:2064, 2007; Perianayagam A et al: DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol 3:331, 2008; Sood L et al: Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. Am J Kidney Dis 61:571-578, 2013.

2 Imágenes diagnósticas en medicina interna

Los médicos tienen una gran variedad de modalidades radiológicas a su disposición para ayudarlos a establecer un diagnóstico sin penetración corporal. A pesar de la introducción de modalidades de imagenología muy especializadas, los estudios radiológicos como las placas de tórax y la ecografía aún desempeñan una función vital en la estrategia diagnóstica para la atención del paciente. La mayor parte de las instituciones cuenta con tomografía computarizada (CT) para realizar estudios urgentes, invaluable para la valoración inicial de los pacientes con traumatismos, sospecha de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) o enfermedad vascular cerebral (apoplejía) isquémica. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, MR) y las técnicas relacionadas (angiografía por MR, MRI funcional, espectroscopia por MR) brindan una resolución notable de muchos tejidos, incluidos cerebro, sistema vascular, articulaciones y la mayoría de los órganos grandes. Los estudios con radionúclidos, lo que incluye a la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden proporcionar valoración funcional de órganos o de regiones específicas en los órganos. La combinación de PET con MRI o CT proporciona imágenes muy informativas sobre la ubicación y configuración de las lesiones con actividad metabólica, como los cánceres. Cada vez más se está capacitando a los médicos internistas en el uso de ecografía para reconocer nódulos tiroideos, ruidos cardiacos y anomalías abdominales.

En este capítulo se revisan las indicaciones y utilidad de los estudios radiológicos que los internistas utilizan con mayor frecuencia.

RADIOGRAFÍA TORÁCICA (FIG. 2-1)

- Puede obtenerse con rapidez y debe ser parte de la valoración estándar en pacientes con molestias cardiopulmonares.
- Puede identificar trastornos que ponen en peligro la vida, como neumotórax, neumoperitoneo, edema pulmonar y disección aórtica.
- Casi siempre es normal en pacientes con embolia pulmonar aguda.
- Debe repetirse luego de cuatro a seis semanas en pacientes con neumonía aguda para documentar la resolución del infiltrado radiográfico.
- Se usa junto con la exploración física para apoyar el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva. Los hallazgos radiográficos que respaldan el diagnóstico de insuficiencia cardiaca incluyen cardiomegalia, cefalización, líneas B de Kerley y derrames pleurales.
- Debe obtenerse todos los días en pacientes intubados para corroborar la posición de la cánula endotraqueal y descartar el barotrauma.
- Ayuda a identificar la enfermedad alveolar o de la vía aérea. Los datos radiográficos de estas enfermedades incluyen opacidades heterogéneas y broncograma aéreo.
- Ayuda a documentar la naturaleza libre de los derrames pleurales. Deben obtenerse proyecciones en decúbito para descartar loculación del líquido pleural antes de intentar su extracción.

RADIOGRAFÍA ABDOMINAL

- Debe ser la modalidad inicial de imagen en un paciente con sospecha de obstrucción intestinal. Los signos de obstrucción del intestino delgado en las radiografías simples incluyen niveles hidroaéreos múltiples, ausencia de distensión colónica, así como distensión y edema de pared "escalonados" de las asas del intestino delgado.
- No debe realizarse con refuerzo con bario cuando se sospecha perforación intestinal, gas en la vena porta o megacolon tóxico.
- Se usa para valorar el diámetro intestinal:
  1. El diámetro normal del intestino delgado normal es <3 cm.
  2. El calibre normal del ciego es de hasta 9 cm; el diámetro del resto del intestino grueso es de hasta 6 centímetros.

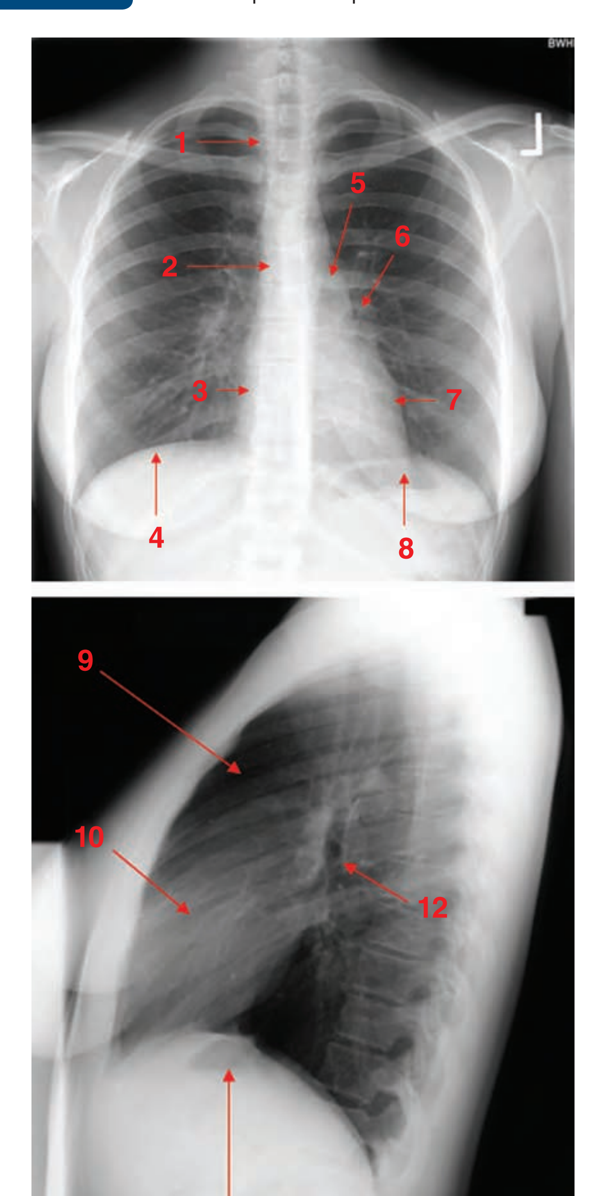


FIGURA 2-1 Radiografía torácica normal, revisión anatómica. **1.** Tráquea. **2.** Carina. **3.** Aurícula derecha. **4.** Hemidiafragma derecho. **5.** Botón aórtico. **6.** Hilio izquierdo. **7.** Ventrículo izquierdo. **8.** Hemidiafragma izquierdo (con burbuja gástrica). **9.** Espacio retroesternal. **10.** Ventrículo derecho. **11.** Hemidiafragma izquierdo (con burbuja gástrica). **12.** Bronquio del lóbulo superior izquierdo.

ECOGRAFÍA

- Es más sensible y específica que la CT para valorar la presencia de litiasis biliar.
- Identifica con facilidad el tamaño de los riñones en pacientes con insuficiencia renal y permite excluir la presencia de hidronefrosis.
- Permite hacer una valoración expedita de la presencia de líquido peritoneal en pacientes con traumatismo abdominal contuso.
- Se usa junto con estudios Doppler para valorar la presencia de enfermedad arterial ateroesclerótica.
- Se utiliza para valorar las válvulas cardiacas y el movimiento de la pared.
- Debe usarse para localizar el líquido pleural o peritoneal loculado antes de su drenaje.
- Permite identificar el tamaño de los nódulos tiroideos y guiar la biopsia por aspiración con aguja fina.
- Puede determinar el tamaño y ubicación de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño, en especial en ubicaciones superficiales, como en el cuello.
- Es la modalidad preferida para valorar enfermedades en el escroto, desconocidas o sospechadas.
- Debe ser la primera modalidad de imagen para valorar los ovarios.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

- La CT proporciona una radiación sustancialmente elevada en comparación con las radiografías convencionales; por lo tanto debe utilizarse de manera racional.
- La CT del cerebro debe ser la modalidad radiográfica inicial para valorar al paciente con posible enfermedad vascular cerebral.
- Es muy sensible para diagnosticar una hemorragia subaracnoidea aguda, y en situaciones agudas es más sensible que la MRI.
- La CT cerebral es una prueba esencial en la valoración del paciente con cambios del estado mental a fin de descartar entidades como hemorragia intracraneal, efecto de masa, hematoma subdural o epidural, e hidrocefalia.
- Es mejor que la MRI para valorar lesiones óseas del cráneo y la columna.
- La CT torácica debe considerarse en la valoración del paciente con dolor torácico, para descartar entidades como embolia pulmonar o disección aórtica.
- La CT torácica es esencial para valorar nódulos pulmonares a fin de descartar la presencia de linfadenopatía torácica.
- La CT con cortes de alta resolución a través de los pulmones es la modalidad imagenológica de elección en la valoración del intersticio pulmonar en un paciente con enfermedad pulmonar intersticial.
- Puede usarse para valorar la presencia de líquido pleural y pericárdico, así como para localizar derrames loculados.
- Es útil en un paciente con dolor abdominal inexplicable para buscar trastornos como apendicitis, isquemia o infarto mesentéricos, diverticulitis o pancreatitis.
- La CT del abdomen también es la prueba de elección en la valoración de nefrolitiasis en un paciente con cólico renal.
- Es la prueba de elección para valorar la presencia de un absceso en tórax o abdomen.
- Junto con la radiografía abdominal, la CT ayuda a identificar la causa de la obstrucción intestinal.
- Permite identificar alteraciones abdominales, como intususcepción y vólvulo, en un paciente con dolor abdominal.
- Es la modalidad imagenológica de elección para valorar el retroperitoneo.
- Debe obtenerse en forma expedita en pacientes con traumatismo abdominal para valorar la presencia de hemorragia intraabdominal y valorar las lesiones de órganos abdominales.

IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA

- Es más útil que la CT para valorar infarto isquémico, demencia, masas, enfermedades desmielinizantes y la mayoría de los trastornos espinales no óseos.
- Proporciona imágenes excelentes de articulaciones grandes, incluidas rodilla, cadera y hombro.
- Puede usarse, a menudo con CT o angiografía, para valorar posibles aneurismas aórticos y anomalías congénitas del sistema cardiovascular.
- Se está comprobando que la MRI cardiaca es útil para valorar el movimiento de la pared cardiaca y valorar la viabilidad del miocardio en la cardiopatía isquémica.
- Es preferible a la CT para valorar masas suprarrenales, como feocromocitoma, así como para facilitar la distinción entre las masas suprarrenales benignas y las malignas.
- Se prefiere a la CT para valorar lesiones hipofisarias y de enfermedades parasillares.

IMAGENOLOGÍA POR RADIONÚCLIDOS

- Los radionúclidos pueden utilizarse en forma de iones radiactivos (yoduro, calcio, talio) o sustancias radiomarcadas con afinidad por tejidos específicos (radiofármacos como bisfosfonatos, sestamibi, octreótido, metayodobenzilguanidina [MIBG], yodocolesterol, etc.) o con PET en la forma de fluorodesoxiglucosa.
- La gammagrafía con radionúclidos puede combinarse con CT o MRI para la ubicación anatómica precisa del tejido marcado con radionúclidos.
- La gammagrafía tomográfica con radionúclidos (tomografía computarizada con emisión de fotón único, SPECT) es análoga a la CT, al utilizar emisión de radionúclidos en lugar de rayos X. Permite la visualización de cortes secuenciales que pueden manipularse por medio de computadora para obtener una reconstrucción tridimensional.
- La PET es muy útil para la detección de tejidos con actividad metabólica, como cánceres y sus metástasis y ha suplantado en gran medida modalidades antiguas de estudios con radionúclidos (p. ej., gammagrafía con galio).
- Las gammagrafías con radionúclidos solicitadas por médicos internistas, son: 1) gammagrafía ósea para identificar enfermedad metastásica de hueso u osteomielitis, 2) gammagrafías con sestamibi para la ubicación preoperatoria de adenomas paratiroideos, 3) gammagrafías tiroideas (tecnecio o yodo) para identificar nódulos fríos o calientes.
- Las gammagrafías especializadas incluyen gammagrafías de perfusión miocárdica con talio o sestamibi, gammagrafías pulmonares de ventilación/perfusión, gammagrafías con octreótido para tumores neuroendocrinos, MIBG para feocromocitoma, yodocolesterol para adenomas suprarrenocorticales y gammagrafías corporales totales con radionúclidos para cáncer tiroideo diseminado.
- La gammagrafía tiroidea puede utilizarse para obtener información cuantitativa sobre la captación de yodo por la tiroides, lo que puede ser de utilidad para diferenciar la tiroiditis subaguda de la enfermedad de Graves.

3 Procedimientos realizados a menudo por internistas

Los internistas realizan una gran variedad de procedimientos médicos, aunque las prácticas varían mucho entre las instituciones y las especialidades. Los internistas, el personal de enfermería y otros auxiliares para la atención de la salud realizan punciones venosas para hacer pruebas sanguíneas, punciones arteriales para medición de gases sanguíneos, intubación endotraqueal y sigmoidoscopia flexible, además de insertar catéteres intravenosos (IV), y sondas nasogástricas (NG) y urina-

rias. Estos procedimientos no se analizan en esta sección, pero requieren habilidad y práctica para disminuir la molestia al paciente y las complicaciones potenciales.

En este capítulo se revisan procedimientos diagnósticos y terapéuticos más invasivos que llevan a cabo los internistas: toracocentesis, punción lumbar y paracentesis. Los especialistas realizan muchos procedimientos adicionales que requieren entrenamiento adicional y registro técnico oficial, que incluyen los siguientes:

- Alergia: pruebas cutáneas, rinoscopia.
- Cardiología: prueba de esfuerzo, ecocardiogramas, cateterismo coronario, angioplastia, inserción de férulas endovasculares y marcapasos, estudios y ablación electrofisiológicos, implantación de desfibriladores, cardioversión.
- Endocrinología: biopsia tiroidea, pruebas hormonales dinámicas, densitometría ósea.
- Gastroenterología: endoscopia proximal y distal, manometría esofágica, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, inserción de férulas, ecografía endoscópica, biopsia hepática.
- Hematología/oncología: biopsia de médula ósea, trasplante de células troncales, biopsia de ganglios linfáticos, plasmaféresis.
- Neumología: intubación y ventilación, broncoscopia.
- Nefrología: biopsia renal, diálisis.
- Reumatología: aspiración articular.

Cada vez se utilizan más la ecografía, CT y MRI para guiar los procedimientos invasivos, y los instrumentos con fibra óptica flexible se introducen a una distancia mayor dentro del cuerpo. En la mayoría de los procedimientos médicos invasivos, incluidos los que se revisan a continuación, debe obtenerse el consentimiento informado por escrito antes de iniciar el procedimiento.

TORACOCENTESIS

El drenaje del espacio pleural puede hacerse en la cama misma del paciente. Las indicaciones para el procedimiento incluyen valoración diagnóstica del líquido pleural, extracción de líquido pleural para alivio sintomático e instilación de agentes esclerosantes en pacientes con derrames pleurales recurrentes, casi siempre malignos.

PREPARACIÓN

La familiaridad con los componentes del equipo para toracocentesis es un prerrequisito para llevar a cabo un procedimiento exitoso. Debe contarse con radiografías torácicas PA y lateral recientes con proyecciones en decúbito bilaterales para documentar el carácter libre del derrame pleural. Los derrames pleurales loculados deben localizarse mediante ecografía o CT antes del drenaje. El tratamiento debe individualizarse en pacientes con coagulopatía con trombocitopenia. La toracocentesis es más difícil en pacientes con respirador mecánico y si es posible, debe realizarse bajo guía ecográfica.

TÉCNICA

El abordaje posterior es el preferido para tener acceso al líquido pleural. Una posición cómoda es clave para el éxito, tanto del paciente como del médico. El paciente debe sentarse en el borde de la cama, inclinado al frente con los brazos abducidos sobre una almohada colocada en un soporte. Los pacientes que se someten a toracocentesis cursan a menudo con disnea intensa y es importante valorar si pueden mantener esta posición al menos durante 10 min. El sitio de entrada para la toracocentesis depende de los hallazgos de la exploración física y datos radiográficos. La matidez a la percusión se usa para confirmar la extensión del derrame pleural, y el sitio de punción se ubica en el primero o segundo espacio intercostal más alto en esa área. El sitio de entrada para la toracocentesis se ubica en el borde superior de la costilla correspondiente, con lo que se evita dañar el nervio, la arteria y la vena intercostales, que corren siguiendo el borde inferior de la costilla (fig. 3-1).

El sitio de entrada debe marcarse con una pluma, para guiar la toracocentesis. Luego se prepara la piel y se viste con un campo estéril, mientras quien realiza el procedimiento mantiene una técnica estéril en todo momento. Se usa una aguja de calibre pequeño para anestesiar la piel, y una de

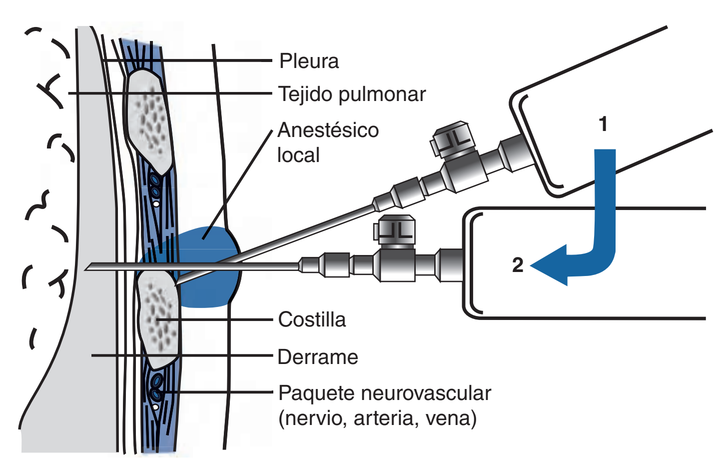


FIGURA 3-1 En la toracocentesis la aguja se hace avanzar sobre el borde superior de la costilla, para evitar el haz neurovascular. (Tomada de *LG Gomella, SA Haist. Clinician's Pocket Reference. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2007.*)

calibre mayor para anestesiar los tejidos profundos hasta el borde superior de la costilla. Luego la aguja se dirige por encima del borde superior de la costilla, para anestesiar los tejidos hasta la pleura parietal. Debe entrarse al espacio pleural con la aguja de anestesia, mientras se aplican volúmenes generosos de lidocaína en forma constante.

A continuación, para penetrar la piel debe usarse una aguja especial para toracocentesis conectada a una jeringa. Esta aguja debe hacerse avanzar hasta el borde superior de la costilla. Mientras se ejerce presión negativa, la aguja debe introducirse con lentitud al interior del espacio pleural. Si se realiza una punción diagnóstica, sólo es necesario obtener 30 a 50 mL de líquido antes de terminar el procedimiento. Si se trata de una toracocentesis terapéutica, se utiliza una llave de tres vías para dirigir el líquido pleural aspirado hacia frascos o bolsas de recolección. En ningún momento debe extraerse más de 1 L de líquido, ya que las cantidades > 1 a 1.5 L pueden causar edema pulmonar por reexpansión.

Después de recolectar todas las muestras, la aguja de toracocentesis se retira y el sitio de punción se presiona al menos durante un minuto.

RECOLECCIÓN DE MUESTRA

La valoración diagnóstica del líquido pleural depende de la situación clínica. Todas las muestras de líquido pleural deben enviarse para recuento celular y diferencial, tinción de Gram y cultivos bacterianos. También deben hacerse mediciones de deshidrogenasa láctica y proteína para diferenciar entre derrames pleurales exudativos y trasudativos. Se mide pH si se sospecha el diagnóstico de empiema. Otros estudios en el líquido pleural incluyen cultivos micobacterianos y micóticos, cuantificación de glucosa, triglicéridos o amilasa, y citología.

DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO

Debe obtenerse una radiografía torácica para valorar la presencia de neumotórax; se instruye al paciente para que notifique al médico en caso de aparición de disnea inusual.

PUNCIÓN LUMBAR

La valoración del líquido cefalorraquídeo (LCR) es esencial para el diagnóstico de infección meníngea, hemorragia subaracnoidea, enfermedad neoplásica leptomeníngea y meningitis no

infecciosa. Las contraindicaciones relativas para la punción lumbar incluyen infección cutánea local en la región lumbar, o sospecha de lesión con efecto de masa en la médula espinal o intracraneal. Cualquier diátesis hemorrágica debe corregirse antes de llevar a cabo la punción lumbar, para prevenir la ocurrencia potencial de un hematoma epidural. Se recomienda que el recuento de plaquetas funcionales sea >50 000/μl y que el INR sea <1.5 para realizar la punción lumbar en forma segura.

En pacientes con alteración del estado de consciencia, deficiencias neurológicas focales o evidencia de papiledema, debe obtenerse una CT de cráneo antes de realizar la punción.

TÉCNICA

Es esencial la posición correcta del paciente. Pueden usarse dos posiciones distintas: decúbito lateral o con el paciente sentado (**fig. 3-2**). La mayor parte de las punciones lumbares sistemáticas deben realizarse con el sujeto en decúbito lateral. La posición sedente puede ser preferible en personas obesas. En cualquier caso, se instruye al paciente para que flexione la columna vertebral lo más posible; en la posición de decúbito lateral, se le indica que asuma la posición fetal con las rodillas flexionadas hacia el abdomen, los hombros y la pelvis deben estar alineados en forma vertical sin inclinación hacia adelante o hacia atrás. Cuando está sentado, el paciente debe flexionarse sobre una mesa para cama con la cabeza flexionada sobre los brazos cruzados.

El sitio de entrada para la punción lumbar es debajo del nivel del cono medular, que se extiende hasta L1 o L2 en la mayoría de los adultos. Por lo tanto, puede usarse el espacio intervertebral L3-L4 o el L4-L5 como sitio de entrada. Se identifica la cresta iliaca posterosuperior y se palpa la columna en ese nivel; la altura corresponde al espacio intervertebral L3-L4 y los demás espacios intervertebrales se identifican a partir de esta referencia. El punto central del espacio, entre las apófisis espinosas, es el sitio de entrada para la aguja de punción lumbar. Este sitio de entrada debe marcarse con una pluma para guiar la punción lumbar. Para punciones lumbares electivas, se aplica anestesia tópica con crema de lidocaína a 4% 30 min antes del procedimiento. Se prepara la piel y se viste con campos estériles mientras quien realiza el procedimiento aplica una técnica estéril en todo momento. Luego se usa una aguja de calibre pequeño para anestesiar la piel y el tejido subcutáneo; conforme se hace avanzar la aguja, se realizan pequeñas inyecciones (0.5 a 1 mL) de lidocaína a 1%. La aguja espinal se introduce en dirección perpendicular a la piel sobre la línea media, y se profundiza despacio. El estilete de la aguja se retira con frecuencia mientras se introduce la aguja espinal. Cuando la aguja entra al espacio subaracnoideo a veces se percibe una sensación de "chasquido". Si se choca con hueso, la aguja se retira hasta estar justo debajo de la piel y se redirige en sentido caudal. Una vez que el LCR empieza a fluir, puede medirse la presión de apertura con el paciente en

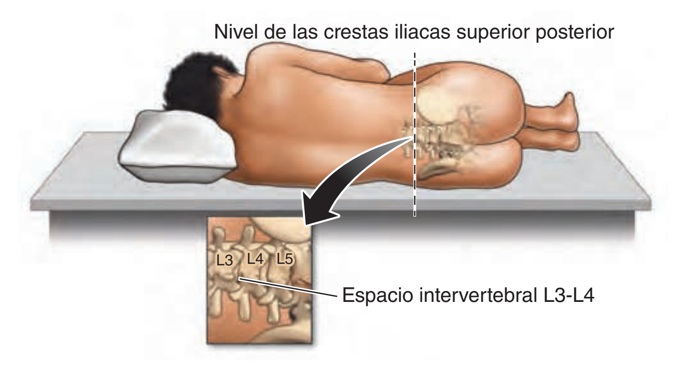


FIGURA 3-2 Posición correcta de un paciente en decúbito lateral. Nótese que los hombros y las caderas están en un plano vertical; el tronco es perpendicular a la cama. (Tomado de *RP Simon* et al *[eds]: Clinical Neurology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.*)

decúbito lateral; si el procedimiento se inició con el paciente sentado, debe cambiarse a la posición en decúbito lateral para hacer la medición. Después de determinar la presión de apertura, el LCR se recolecta en una serie de tubos de muestra para las distintas pruebas. Como mínimo, debe extraerse un total de 10 a 15 mL de LCR en los distintos tubos para muestra.

Una vez que se recolecta el líquido requerido, se vuelve a colocar el estilete y se retira la aguja espinal.

RECOLECCIÓN DE MUESTRA

La valoración diagnóstica del LCR depende de la situación clínica. En general, el líquido espinal se envía siempre para recuento celular con diferencial, medición de proteína y glucosa, y cultivos bacterianos. Otros estudios especializados incluyen cultivos virales, micóticos y micobacterianos, reacción en cadena de la polimerasa, cultivos (tinciones de Gram y ácidorresistentes) determinación de VDRL, antígeno criptocócico o bandas oligoclonales, y citología.

POSTERIOR AL PROCEDIMIENTO

A menudo se instruye al paciente para que permanezca acostado por 30 a 60 min, aunque esta práctica no parece reducir el riesgo (calculado en 10 a 30%) de cefalea posterior a punción lumbar, la cual se debe a un descenso en la presión del LCR. La cefalea posterior a punción lumbar tiene un patrón postural marcado; comienza cuando el paciente se sienta o se pone de pie y se alivia al recostarse. El reposo en cama, la hidratación y los analgésicos orales a menudo son útiles; a veces se intenta cafeína IV (500 mg en 500 mL de solución salina administrada durante 2 h). En caso de cefaleas posteriores a la punción lumbar que duran más que unos cuantos días, debe considerarse la consulta con el anestesiólogo para aplicar un parche sanguíneo epidural, que por lo general produce un alivio rápido.

PARACENTESIS

La extracción y el análisis del líquido peritoneal son invaluables en los pacientes con ascitis de inicio reciente o de etiología desconocida. También es necesaria en pacientes con ascitis previa, con descompensación de su estado clínico. Las contraindicaciones relativas incluyen diátesis hemorrágica, cirugía abdominal previa, distensión intestinal o ascitis loculada reconocida.

PREPARACIÓN

Antes de realizar la paracentesis, debe corregirse cualquier diátesis hemorrágica grave. También debe aliviarse la distensión intestinal mediante una sonda nasogástrica, y la vejiga debe vaciarse antes de iniciar el procedimiento. Si se trata de una paracentesis de volumen grande, deben obtenerse frascos grandes de vacío con las mangueras conectoras adecuadas.

TÉCNICA

La posición correcta facilita mucho la práctica de la paracentesis. Se indica al paciente que permanezca en decúbito dorsal, con la cabecera de la cama elevada a 45°. Esta posición debe mantenerse cerca de 15 min para permitir que el líquido de ascitis se acumule en la porción en declive del abdomen. Aunque por lo general no es necesario, la ecografía puede ser útil para documentar ascitis e identificar la ubicación del líquido peritoneal.

El sitio de entrada preferido en la paracentesis es un punto en la línea media, a la mitad entre la sínfisis del pubis y la cicatriz umbilical; esto se relaciona con la localización de la línea alba, relativamente libre de vasos sanguíneos. Debe evitarse la punción en la línea media si existe una cicatriz quirúrgica media, ya que es probable que haya neovascularización. Los sitios de entrada alternativos incluyen los cuadrantes inferiores en un punto lateral al músculo recto del abdomen, pero debe tenerse precaución para evitar los vasos sanguíneos colaterales que pudieran existir en pacientes con hipertensión portal.

Se prepara la piel y se viste con técnica estéril. Se infiltran con un anestésico la piel, el tejido subcutáneo y la pared abdominal hasta el peritoneo. Se introduce la aguja de paracentesis conec-

tada a una jeringa en la línea media, en sentido perpendicular a la piel. A fin de prevenir la fuga de líquido de ascitis, a veces es conveniente un “trayecto en Z”.

Los métodos protocolizados para la sedación o la interrupción diaria del goteo intravenoso de sedantes puede prevenir la acumulación excesiva de fármacos sedantes.

La oxigenación estable (con concentraciones de oxígeno complementario que se logren sin el uso de respirador mecánico y con cifras de presión positiva al final de la espiración [PEEP]), la presencia de reflejos respiratorios y tusígeno intactos y la falta de necesidad de fármacos vasopresores son factores necesarios antes de intentar un periodo de retiro del respirador mecánico.

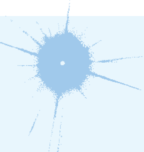
Después de obtener todas las muestras, se retira la aguja de paracentesis y se aplica presión firme en el sitio de punción.

RECOLECCIÓN DE MUESTRA

Debe enviarse líquido peritoneal para recuento celular con diferencial, tinción de Gram y cultivos bacterianos. También es necesario medir la concentración de albúmina para calcular al gradiente de albúmina entre el suero y el líquido de ascitis. Según la situación clínica, otros estudios que pueden realizarse incluyen cultivos micobacterianos, cuantificación de amilasa, adenosina desaminasa y triglicéridos, y citología.

DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO

El paciente debe ser vigilado con cuidado después de la paracentesis y se le pide que permanezca en decúbito dorsal en la cama por varias horas. En caso de fuga persistente de líquido, el reposo continuo en cama con vendajes compresivos en el sitio de punción puede ser de utilidad. Para pacientes con disfunción hepática que se someten a paracentesis cuantiosa, la disminución súbita del volumen intravascular puede desencadenar síndrome hepatorrenal. Está demostrado que la administración intravenosa de 25 g de albúmina después de la paracentesis de volumen alto disminuye la incidencia de insuficiencia renal después del procedimiento. Por último, si el análisis del líquido de ascitis revela evidencia de peritonitis bacteriana espontánea, deben administrarse antibióticos (dirigidos contra bacterias intestinales gramnegativas) y albúmina IV lo antes posible.



Para una revisión más detallada, véase Robbins E, Hauser SL: Técnica de punción lumbar, cap. 443e, y Demostración de procedimiento clínico videos en caps. 481e-486e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

4 Principios de medicina de cuidados intensivos

VALORACIÓN INICIAL DEL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO

La atención inicial del paciente en estado crítico a menudo debe hacerse con rapidez y antes de integrar una historia clínica detallada. La estabilización fisiológica inicia con los principios del apoyo vital cardiovascular avanzado y muchas veces implica técnicas con penetración corporal, como ventilación mecánica y tratamiento de sustitución renal para apoyar órganos que fallan. Se han desarrollado diversos sistemas para calificar la gravedad de la enfermedad, como el método APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Aunque tales herramientas son útiles para asegurar la similitud entre grupos de pacientes incluidos en estudios clínicos o para vigilar la calidad de la atención, su relevancia para pacientes específicos es menos clara. Estos sistemas de calificación no suelen usarse para guiar el tratamiento clínico.

ESTADO DE CHOQUE

El estado de choque, que se caracteriza por hipoperfusión de múltiples órganos terminales e hipoxia hística, es un problema frecuente que requiere ingreso a la unidad de cuidados intensivos (ICU). Existen varios indicadores clínicos del choque, como presión arterial media baja, taquicardia, taquipnea, temperatura baja en extremidades, alteración del estado mental, oliguria y acidosis láctica. Aunque en el choque casi siempre hay hipotensión, no existe un umbral específico de presión sanguínea que se utilice para definirlo. El choque puede ser resultado de descenso del gasto cardiaco, disminución de la resistencia vascular sistémica o ambos. Las tres categorías principales del choque son hipovolémico, cardiógeno, y de gasto alto o con resistencia vascular sistémica baja. La exploración clínica ayuda a valorar la calidad del gasto cardiaco; el pulso débil, las extremidades frías y el retraso del llenado capilar sugieren gasto cardiaco bajo. Los indicadores del gasto cardiaco elevado (p. ej., ensanchamiento de la presión del pulso, extremidades calientes y llenado capilar rápido) que se asocian con estado de choque sugieren disminución de las resistencias vasculares sistémicas. La reducción del gasto cardiaco puede ser consecuencia de disminución del volumen intravascular (p. ej., hemorragia) o disfunción cardiaca. La reducción del volumen intravascular puede valorarse a través de la presión venosa yugular, cambios en la presión auricular derecha con la respiración espontánea o cambios en la presión del pulso durante la ventilación mecánica con presión positiva. La disminución de la resistencia vascular sistémica a menudo es causada por septicemia, pero también se observa gasto cardiaco elevado en pacientes con pancreatitis, insuficiencia hepática, quemaduras, anafilaxis, cortocircuito arteriovenoso periférico y tirotoxicosis. La reanimación inicial del choque séptico y cardiógeno puede mejorar la supervivencia; deben utilizarse métodos de valoración objetiva como ecocardiografía, vigilancia vascular con penetración corporal o ambas para complementar la valoración clínica y reducir el daño a órganos terminales. En la figura 4-1 se muestra este método en pacientes en estado de choque.

APOYO VENTILATORIO MECÁNICO

Los pacientes graves a menudo requieren ventilación mecánica. Durante la reanimación inicial deben seguirse los principios estándar del apoyo cardiovascular avanzado. Debe considerarse la respiración mecánica para la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, que puede ocurrir en el choque cardiógeno, el edema pulmonar (cardiógeno o no) o neumonía. La respiración mecánica debe considerarse para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, que puede ser consecuencia de incremento en la carga al aparato respiratorio y que a menudo se manifiesta con acidosis láctica o disminución de la distensibilidad pulmonar. Dicho respirador puede reducir el trabajo respiratorio; mejora la oxigenación arterial y el aporte de oxígeno a los tejidos, y reduce la acidosis. A menudo, la presión arterial media disminuye después de instituir la respiración mecánica porque se reduce el retorno venoso a causa de la presión positiva pulmonar, por el descenso de la secreción de catecolaminas endógenas y por la administración de fármacos usados para facilitar la intubación. Como la hipovolemia a menudo contribuye a la hipotensión posterior a la intubación, debe considerarse la administración de líquidos intravenosos. Los tipos principales de insuficiencia respiratoria se describen en el capítulo 15.

TRATAMIENTO PACIENTE CON RESPIRADOR MECÁNICO

Los pacientes que reciben respiración mecánica requieren tratamiento para el dolor (por lo general con opioides) y para la ansiedad (por lo común con benzodiazepinas, que también se acompañan del beneficio de producir amnesia), (tales como propofol y opiodes). Métodos guiados por protocolos para la sedación o la interrupción diaria del goteo continuo de sedantes puede evitar la administración excesiva de fármacos sedantes.

Con menos frecuencia se necesitan bloqueadores neuromusculares para facilitar la respiración, cuando hay una asincronía extrema entre los esfuerzos respiratorios del paciente y el respirador que no puede corregirse mediante el cambio de los parámetros del respirador; cuando se usan bloqueadores neuromusculares es necesaria la sedación agresiva. Los bloqueadores neuromusculares deben usarse con cautela porque podrían inducir miopatía secundaria al debilitamiento prolongado.

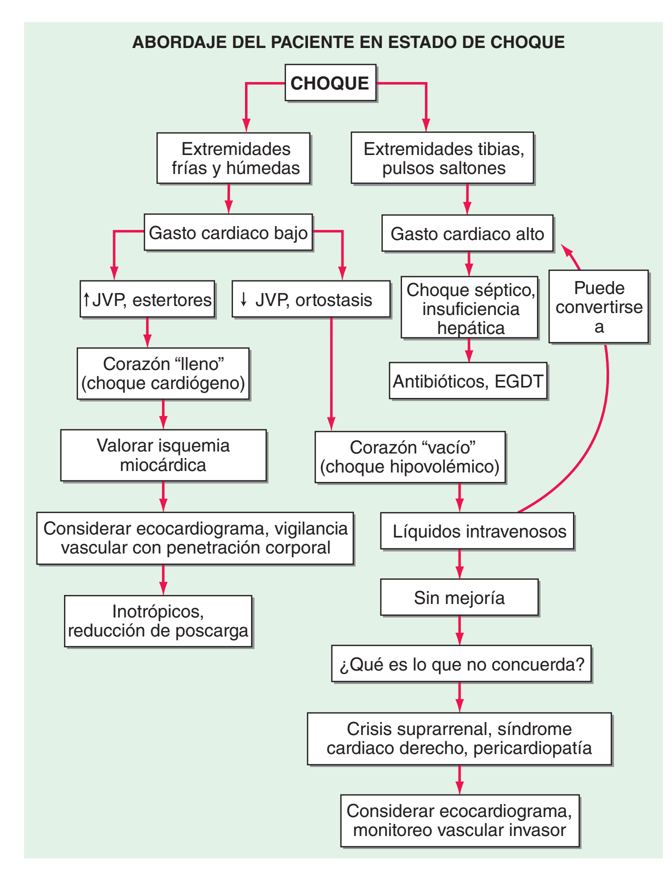


FIGURA 4-1 Abordaje del paciente en estado de choque. JVP, pulso venoso yugular; EGDT, tratamiento temprano enfocado en objetivos.

Debe considerarse el destete del paciente del respirador mecánico cuando mejore el proceso patológico que obligó a la intubación. El paciente intubado debe valorarse a diario para identificar la posibilidad de separarlo del respirador. Las intervenciones para la sedación o la interrupción diaria de soluciones con fármacos sedantes pueden evitar la acumulación excesiva de fármacos sedantes. La oxigenación estable (con concentraciones de oxígeno complementario que se logran con el respirador mecánico con cifras bajas de presión positiva al final de la espiración [PEEP]), reflejo tusígeno y vías respiratorias intactas y la ausencia de requerimiento de fármacos vasopresores son aspectos necesarios antes de considerar la realización de una prueba para separar al paciente del respirador mecánico.

Por lo general, la estrategia más efectiva para el destete es una prueba de respiración espontánea, que implica 30 a 120 min de respiración sin apoyo respiratorio significativo. Puede usarse un sistema respiratorio abierto con válvula en T o apoyo respiratorio con parámetros mínimos (apoyo con presión para vencer la resistencia de la sonda endotraqueal, con o sin presión positiva continua baja. Se considera que la prueba de respiración espontánea fracasa si hay taquipnea (frecuencia respiratoria >35 respiraciones/min durante >5 min), hipoxemia (saturación de O_2< 90%), taquicardia (>140 lpm o aumento de 20% en la frecuencia inicial), bradicardia (descenso de 20% respecto del valor inicial), hipotensión (<90 mmHg), hipertensión (>180 mmHg), aumento de la ansiedad o diaforesis.

Al final de la prueba de respiración espontánea puede aplicarse el *índice de respiración rápida superficial* (RSBI, o f/VT), que se obtiene al dividir la frecuencia respiratoria expresada como respiraciones/min entre el volumen corriente en litros, para pronosticar la probabilidad de destete del respirador. Un valor f/VT <105 al final de la prueba de respiración espontánea justifica una prueba de extubación. La interrupción diaria del goteo continuo de sedantes en combinación con periodos de respiración espontánea puede limitar la sedación excesiva y acortar la duración de la ventilación mecánica. Pese a protocolos cuidadosos para el retiro del respirador mecánico, hasta 10% de los pacientes desarrolla insuficiencia respiratoria después de la extubación, que puede ser indicación para nueva intubación.

FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE

La falla orgánica múltiple es un síndrome definido por la disfunción o insuficiencia simultánea de dos o más órganos en pacientes con una enfermedad grave. La falla de múltiples órganos y sistemas es una consecuencia frecuente de trastornos inflamatorios sistémicos (p. ej., septicemia, pancreatitis y traumatismo). Para cumplir los criterios de falla de múltiples órganos y sistemas, la insuficiencia orgánica debe persistir >24 h. El pronóstico empeora al tiempo que aumenta la duración de la falla orgánica y con el incremento del número de sistemas afectados.

VIGILANCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Cuando existe enfermedad grave es necesaria la vigilancia estrecha y frecuente de múltiples órganos y sistemas. Además de la oximetría de pulso, el análisis frecuente de los gases arteriales puede revelar trastornos acidobásicos en progreso, y valorar lo adecuado de la respiración. Muchas veces se mantiene monitoreo intraarterial de la presión, para dar seguimiento a la presión sanguínea y obtener muestras para el análisis de gases arteriales u otras pruebas. Los catéteres (de Swan-Ganz) en la arteria pulmonar pueden proporcionar información sobre la presión arterial pulmonar, gasto cardiaco, resistencia vascular sistémica y medición del suministro de oxígeno. Sin embargo, no se ha demostrado un beneficio para la morbilidad o la mortalidad por el uso del catéter arterial pulmonar y puede haber complicaciones raras, pero significativas, por la colocación del acceso venoso central (p. ej., neumotórax, infección) o del catéter arterial pulmonar (p. ej., arritmias cardiacas, rotura de la arteria pulmonar). Por lo tanto, no se recomienda la cateterización sistemática de la arteria pulmonar en los pacientes en estado crítico.

En los pacientes intubados que se mantienen con respirador mecánico en modalidades controladas por volumen es fácil vigilar la mecánica respiratoria. Los respiradores mecánicos miden la presión máxima en la vía respiratoria de manera regular y la presión de meseta puede valorarse si se incluye una pausa al final de la inspiración. La resistencia inspiratoria de la vía respiratoria se calcula como la diferencia entre la presión máxima y la de meseta en la vía respiratoria (con ajuste según la velocidad del flujo). La resistencia alta en la vía respiratoria puede ser resultado de broncoespasmo, secreciones respiratorias y flexión de la sonda endotraqueal. La distensibilidad estática del sistema respiratorio se calcula como el volumen corriente dividido por el gradiente de presión en la vía respiratoria (presión de meseta menos presión positiva al final de la espiración). La disminución de la distensibilidad pulmonar puede ser consecuencia de derrames pleurales, neumotórax, neumonía, edema pulmonar o auto-PEEP (incremento de la presión teleespiratoria relacionada con tiempo insuficiente para el vaciamiento alveolar antes de la siguiente inspiración).

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES DE LAS ENFERMEDADES CRÍTICAS

Los pacientes en estado crítico son proclives a diversas complicaciones que incluyen las siguientes:

- Septicemia: A menudo relacionada con la vigilancia con penetración corporal que se realiza a estos pacientes.
- Anemia: Casi siempre se debe a inflamación crónica y pérdida sanguínea yatrógena. Se recomienda un método conservador para la administración de hemoderivados, a menos que el paciente tenga hemorragia activa.

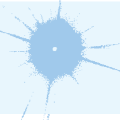
- Trombosis venosa profunda. Puede ocurrir pese a la profilaxis estándar con heparina subcutánea o con el uso de dispositivos de compresión secuencial en las extremidades inferiores y puede ocurrir en el sitio de colocación de catéteres venosos centrales. Las heparinas de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina) son más eficaces para pacientes con alto riesgo que la heparina no fraccionada.
- Hemorragia de tubo digestivo. Las úlceras por estrés de la mucosa gástrica se desarrollan con frecuencia en pacientes con diátesis hemorrágicas, estado de choque o insuficiencia respiratoria y tales pacientes requieren de neutralización profiláctica del ácido gástrico.
- Insuficiencia renal aguda. Ocurre con frecuencia en pacientes en la ICU y se exacerba por la administración de fármacos nefrotóxicos y por hipoperfusión. La causa más común es la necrosis tubular aguda. El tratamiento con dopamina en dosis bajas no protege contra el desarrollo de insuficiencia renal aguda.
- Nutrición inadecuada e hiperglucemia. Se prefiere la nutrición entérica a la nutrición parenteral, cuando es posible, porque esta última se acompaña de múltiples complicaciones lo que incluye hiperglucemia, colestasis y septicemia. La utilidad del control estricto de la glucemia en la ICU es tema de controversia.
- Debilidad adquirida en la ICU. Se han descrito neuropatías y miopatías, por lo común después de al menos 1 semana de estancia en la ICU. Estas complicaciones son en especial comunes en casos de septicemia.

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO

Los pacientes graves pueden desarrollar diversos problemas neurológicos. La mayoría de los pacientes de la ICU desarrolla delirio, que se caracteriza por cambios agudos del estado mental, falta de atención, pensamiento desorganizado y alteración del nivel de conciencia. El uso de dexmedetomidina se ha asociado con menos delirio en la ICU que el midazolam, uno de los sedantes convencionales. Las complicaciones neurológicas menos frecuentes, pero importantes, incluyen lesión cerebral anóxica, apoplejía y estado epiléptico.

LIMITACIÓN O RETIRO DE LA ATENCIÓN

La abstención o retiro de la atención es un hecho frecuente en la ICU. Los avances tecnológicos han permitido mantener en la ICU a muchos pacientes con poca o ninguna probabilidad de recuperación. Cada vez con mayor frecuencia, los pacientes, familiares y cuidadores tienen mayor conocimiento sobre la validez ética de no iniciar o interrumpir la atención médica cuando el paciente o la persona legalmente responsable decide que ya no son posibles los objetivos de cuidados del paciente con base en la situación clínica.



Para una revisión más detallada, véase Kress JP, Hall JB: Valoración del paciente con enfermedad grave, cap. 321, p. 1729, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

5 Dolor y su tratamiento

ESTUDIO DEL PACIENTE
Dolor

El dolor es el síntoma más común que lleva al paciente a solicitar atención médica. El tratamiento depende de la identificación de la causa, la resolución de sus factores desencadenantes

y agravantes, y de la provisión de su alivio rápido siempre que sea posible. El dolor puede ser de origen somático (piel, articulaciones, músculos), visceral o neuropático (lesiones en nervios, tractos en la médula espinal o tálamo). En el **cuadro 5-1** se resumen las características de cada variante.

Dolor neuropático Causado por el daño a las vías nociceptivas centrales o peroféricas. Definiciones. *Neuralgia*: dolor en la distribución de un solo nervio, como la neuralgia del trigémino. *Disestesia:* sensaciones anormales espontáneas y desagradables. *Hiperalgesia* e *hiperestesia:* respuestas exageradas a un estímulo nociceptivo o táctil, respectivamente. *Alodinia:* percepción de los estímulos mecánicos ligeros como dolorosos, como cuando la vibración induce una sensación de dolor. La disminución de la percepción del dolor se denomina *hipoalgesia*, y la ausencia de la misma, *analgesia*. *Causalgia* es el dolor ardoroso intenso continuo con límites mal definidos y que se acompaña de disfunción del sistema nervioso simpático (transpiración, cambios vasculares, cutáneos y capilares [distrofia simpática]) que ocurre después de una lesión en un nervio periférico.

La *sensibilización* se refiere al descenso del umbral para la activación de nociceptores primarios después de su estimulación repetida en tejidos dañados o inflamados; participan los mediadores inflamatorios. La sensibilización contribuye a la hipersensibilidad, el dolorimiento y la hiperalgesia (como en la quemadura solar).

El *dolor referido* se produce por la convergencia de señales sensitivas provenientes de la piel y las vísceras en las mismas neuronas espinales que transmiten sus señales dolorosas al cerebro. Por esta convergencia, las señales de estructuras profundas se perciben en forma errónea en una región de la piel inervada por el mismo segmento espinal.

Dolor crónico Este problema a menudo es difícil de diagnosticar y podría parecer que los pacientes tienen alguna perturbación emocional. Varios factores pueden causar, perpetuar o exacerbar el dolor crónico: 1) una enfermedad dolorosa para la cual no hay curación (p. ej., artritis, cáncer, migraña, neuropatía diabética); 2) factores neurales desencadenados por alguna enfermedad somática, que persiste una vez resuelta ésta (p. ej., daño a nervios sensitivos o simpáticos); 3) trastornos psicológicos. Debe prestarse atención especial a los antecedentes médicos y la depresión. La depresión mayor es frecuente, tratable y en potencia letal (suicidio).

CUADRO 5-1 Características del dolor somático y neuropático
Dolor somático
Casi siempre hay un estímulo nociceptivo evidente
Suele estar bien localizado
Similar a otros dolores somáticos que el paciente haya experimentado
Se alivia con antiinflamatorios o analgésicos narcóticos
Dolor visceral
Por lo general se activa por inflamación
Dolor mal localizado, casi siempre referido
Se relaciona con molestia inespecífica, como náusea o distensión
Se alivia con analgésicos narcóticos
Dolor neuropático
Sin estímulo nociceptivo evidente
Hay evidencia relacionada de daño nervioso, como disfunción sensitiva, debilidad
Inusual, distinto al dolor somático, a menudo con calidad lancinante o similar a una descarga eléctrica
Sólo hay alivio parcial con analgésicos narcóticos; podría responder con antidepresivos o anticonvulsivos

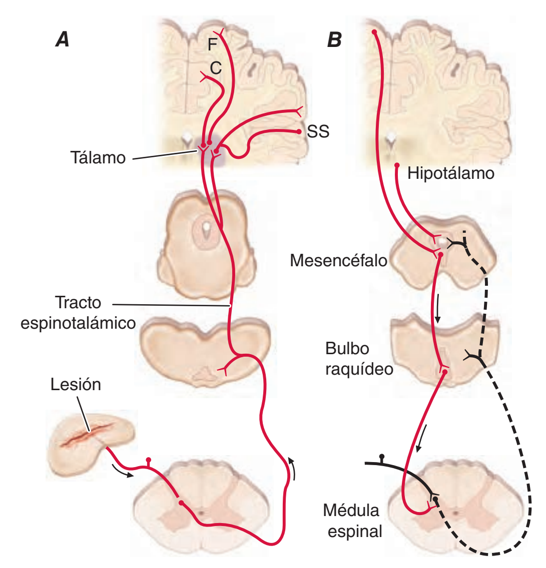


FIGURA 5-1 Vías de transmisión y modulación del dolor. **A.** Sistema de transmisión para mensajes nociceptivos. Los estímulos nocivos activan la terminal periférica sensitiva del nociceptor aferente primario mediante el proceso de transducción. Luego el mensaje se transmite a través del nervio periférico hasta la médula espinal, donde establece sinapsis con las células que dan origen a la vía ascendente principal del dolor, el tracto espinotalámico. El mensaje se releva en el tálamo y se dirige a la corteza anterior del cíngulo (C), insular del lóbulo frontal (F) y somatosensitiva (SS). **B.** Red moduladora del dolor. Las señales de la corteza frontal y el hipotálamo activan las células del mesencéfalo que controlan a las neuronas espinales transmisoras de dolor por mediación de las células del bulbo raquídeo.

FISIOPATOLOGÍA: ORGANIZACIÓN DE LAS VÍAS DEL DOLOR

Los estímulos sensitivos productores del dolor (nociceptivos) en la piel y las vísceras activan terminaciones nerviosas periféricas de neuronas aferentes primarias, que establecen sinapsis con neuronas de segundo orden en la médula espinal o el bulbo raquídeo (fig. 5-1). Estas neuronas de segundo orden forman vías ascendentes cruzadas que llegan al tálamo y se proyectan hacia la corteza somatosensitiva. Neuronas ascendentes paralelas establecen conexiones con núcleos del tronco encefálico, y con los núcleos ventrocaudal y medial del tálamo. Estas vías paralelas se proyectan hacia el sistema límbico y explican el aspecto emocional del dolor. La transmisión del dolor está regulada en el asta dorsal de la médula espinal por los tractos bulboespinales descendentes que contienen serotonina, noradrenalina y varios neuropéptidos.

Los fármacos que modifican la percepción del dolor podrían actuar mediante la disminución de la inflamación del tejido (antiinflamatorios no esteroideos [NSAID], inhibidores de la síntesis de prostaglandinas), por interferencia con la transmisión dolorosa (narcóticos) o por intensificación de la modulación descendente (narcóticos y antidepresivos). Los anticonvulsivos (gabapentina, carbamazepina) pueden ser eficaces contra sensaciones dolorosas aberrantes causadas por lesión de nervios periféricos.

TRATAMIENTO DOLOR (CUADRO 5-2)

DOLOR SOMÁTICO AGUDO

- Dolor leve a moderado: por lo general se trata de manera eficaz con analgésicos no narcóticos, como ácido acetilsalicílico, paracetamol y NSAID, los cuales inhiben la ciclooxigenasa

CUADRO 5-2 Fármacos para alivio del dolor

Nombre genérico	Dosis, mg	Intervalo	Comentarios
Analgésicos no narcóticos: dosis e intervalos usuales de administración			
Ácido acetilsalicílico	650 VO	c/4 h	Formulaciones con capa entérica disponibles
Paracetamol	650 VO	c/4 h	Efectos colaterales poco comunes
Ibuprofeno	400 VO	c/4-6 h	Disponible sin prescripción
Naproxeno	250-500 VO	c/12 h	Los efectos tardíos pueden deberse a su semivida prolongada
Fenoprofeno	200 VO	c/4-6 h	Contraindicado en nefropatía
Indometacina	25-50 VO	c/8 h	Efectos secundarios gastrointestinales frecuentes
Ketorolaco	15-60 IM/IV	c/4-6 h	Disponible para uso parenteral
Celecoxib	100-200 VO	c/12-24 h	Útil en artritis
Valdecoxib	10-20 VO	c/12-24 h	Se retiró del mercado estadounidense en 2005
Nombre genérico	**Dosis parenteral, mg**	**Dosis VO, mg**	**Comentarios**
Analgésicos narcóticos: dosis e intervalos de administración usuales			
Codeína	30-60 c/4 h	30-60 c/4 h	Náusea frecuente
Oxicodona	—	5-10 c/4-6 h	Casi siempre disponible con paracetamol o ácido acetilsalicílico
Morfina	5 c/4 h	30 c/4 h	
Morfina, liberación sostenida	—	15-60 c/8-12 h	Preparación oral de liberación lenta
Hidromorfona	1-2 c/4 h	2-4 c/4 h	Acción más corta que el sulfato de morfina
Levorfanol	2 c/6-8 h	4 c/6-8 h	Acción más larga que el sulfato de morfina, se absorbe bien por VO
Metadona	5-10 c/6-8 h	5-20 c/6-8 h	Sedación tardía por su semivida larga; el tratamiento no debe iniciarse con más de 40 mg/día y la dosis se incrementa con una frecuencia que no debe ser mayor a cada tres días

Meperidina	50-100 c/3-4 h	300 c/4 h	Se absorbe mal por vía oral; la normeperidina es un metabolito tóxico; no se recomienda el uso sistemático de este fármaco
Butorfanol	—	1-2 c/4 h	Aerosol intranasal
Fentanilo	25-100 µg/h	—	Parche transdérmico para 72 h
Buprenorfina	5–20 µg/h		Parche transdérmico para 7 días
Buprenorfina	0.3 q6–8h		Administración parenteral
Tramadol	—	50-100 c/4-6 h	Acción opioide/adrenérgica combinada

Nombre genérico	Bloqueo de captación 5-HT	Bloqueo de captación NE	Potencia sedante	Potencia anticolinérgica	Hipotensión ortostática	Arritmias cardiacas	Dosis promedio, mg/día	Intervalo, mg/día
Antidepresivos[a]								
Doxepina	++	+	Alta	Moderada	Moderada	Escasas	200	75-400
Amitriptilina	++++	++	Alta	La más alta	Moderada	Sí	150	25-300
Imipramina	++++	++	Moderada	Moderada	Alta	Sí	200	75-400
Nortriptilina	+++	++	Moderada	Moderada	Baja	Sí	100	40-150
Desimipramina	+++	++++	Baja	Baja	Baja	Sí	150	50-300
Venlafaxina	+++	++	Baja	Nula	Nula	No	150	75-400
Duloxetina	+++	+++	Baja	Nula	Nula	No	40	30-60

Nombre genérico	Dosis VO, mg	Intervalo	Nombre genérico	Dosis VO, mg	Intervalo
Anticonvulsivos y antiarrítmicos[a]					
Fenitoína	300	Diario/a la hora de dormir	Clonazepam	1	c/6 h
Carbamazepina	200-300	c/6 h	Gabapentina[b]	600-1 200	c/8 h
Oxcarbazepina	300	c/12 h	Pregabalina	150-600	c/12 h

[a] Los antidepresivos, anticonvulsivos y antiarrítmicos no están aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del dolor.
[b] La gabapentina en dosis de hasta 1800 mg/día está aprobada por la FDA para la neuralgia posherpética.
Abreviaturas: 5-HT, serotonina; NE, noradrenalina..

(COX) y con excepción del paracetamol, tienen acciones antiinflamatorias, en especial en dosis altas. Son en particular eficaces para la cefalea y dolor musculoesquelético.
- NSAID parenterales: el cetorolaco y el diclofenaco son lo suficientemente potentes y de inicio de acción rápido para sustituir a los opioides en muchos pacientes con dolor agudo intenso.
- Los analgésicos narcóticos en presentaciones oral o parenteral pueden utilizarse para el dolor más intenso. Son los fármacos disponibles más eficaces; cuando se utilizan narcóticos en dosis elevadas o en pacientes inestables se debe tener disponible naloxona, un antagonista de los opioides.
- La analgesia controlada por el paciente (PCA) permite la administración de dosis basales de fármaco administrado por el propio paciente (que se activa al presionar un botón) según lo necesite para controlar el dolor.

DOLOR CRÓNICO

- Desarrollar un plan terapéutico explícito que incluya metas específicas y realistas para el tratamiento; por ejemplo, permitir el sueño adecuado por la noche, ser capaz de ir de compras o reincorporarse al trabajo.
- Puede ser necesario un abordaje multidisciplinario que incluya medicamentos, asesoría, fisioterapia, bloqueos nerviosos e incluso cirugías para mejorar la calidad de vida del paciente.
- La evaluación psicológica es clave; muchas veces son útiles los paradigmas terapéuticos basados en el comportamiento.
- Algunos individuos ameritan referencia a una clínica del dolor; en otros, el tratamiento farmacológico aislado brinda ayuda significativa.
- Los antidepresivos tricíclicos son útiles en el tratamiento del dolor crónico de muchas causas, lo que incluye cefalea, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, dolor lumbar crónico, cáncer y dolor central después de apoplejías.
- Los anticonvulsivos o antiarrítmicos benefician a los pacientes con dolor neuropático y poca o nula evidencia de disfunción simpática (p. ej., neuropatía diabética, neuralgia del trigémino).
- El uso prolongado de opioides se acepta para el dolor por enfermedad maligna, pero es controversial en el dolor crónico de otro origen.



Para una revisión más detallada, véase Rathmell HP, Fields HL: Dolor: fisiopatología y tratamiento, cap. 18, p. 87, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

6 Valoración del estado nutricional

La estabilidad del peso corporal requiere que el consumo y el gasto de energía estén equilibrados en el tiempo. Las categorías principales de gasto energético son el gasto energético en reposo (REE) y la actividad física; las fuentes menores incluyen el costo energético del metabolismo de los alimentos (efecto térmico del alimento o acción dinámica específica) y la termogénesis mediante tiriteo. El consumo energético promedio es de 2 600 kcal/día para varones y alrededor de 1 800

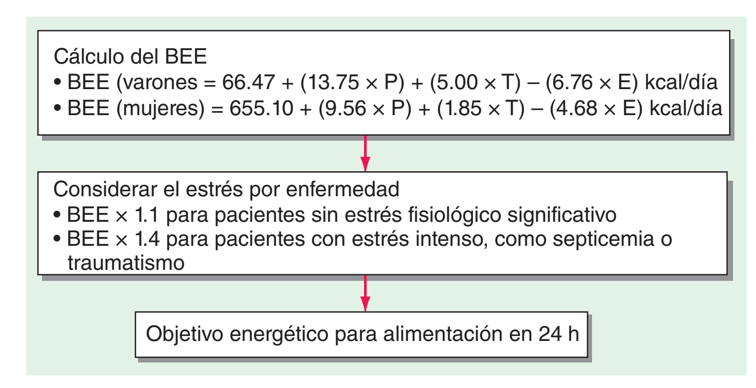


FIGURA 6-1 Cálculo de gasto energético basal (BEE) en kcal/día, estimado según la fórmula de Harris y Benedict. P, peso en kg; T, talla en cm; E, edad en años.

kcal/día para mujeres, aunque estos cálculos varían con la edad, talla corporal y el nivel de actividad. El gasto energético basal (BEE), medido en kcal/día, puede estimarse con la fórmula de Harris y Benedict (fig. 6-1).

Ya se definieron los consumos alimenticios de referencia (DRI) y el aporte alimentario recomendado (RDA) para muchos nutrientes, incluidos nueve aminoácidos esenciales, cuatro vitaminas liposolubles y 10 hidrosolubles, varios minerales, ácidos grasos, colina y agua (cuadros 95e-1 y 95e-2, en Harrison, *Principios de medicina interna* 19a ed.). Las necesidades usuales de agua son de 1.0 a 1.5 ml/kcal de gasto energético en adultos, con ajustes para las pérdidas adicionales. El RDA de proteínas es 0.6 g/kg de peso corporal ideal, lo que representa 10 a 15% del consumo calórico total. La grasa debe aportar ≤30% de las calorías, y la grasa saturada debe producir <10% de las calorías. Al menos 55% de las calorías debe provenir de carbohidratos.

DESNUTRICIÓN

La desnutrición se produce por el consumo insuficiente o la asimilación gastrointestinal anormal de las calorías de la dieta, por gasto energético excesivo o alteración del metabolismo de los suministros energéticos a causa de algún proceso patológico intrínseco.

Tanto los pacientes ambulatorios como los hospitalizados tienen riesgo de desnutrición si cumplen uno o más de los criterios siguientes.

- Pérdida involuntaria >10% del peso corporal usual en los tres meses previos.
- Peso corporal <90% del ideal según la talla (cuadro 6-1).
- Índice de masa corporal (BMI: peso/talla^2 en kg/m^2) <18.5.

Hay dos variantes de desnutrición grave: *marasmo*, que se refiere a la inanición generalizada que ocurre ante la disminución crónica del consumo energético, y *kwashiorkor*, que se refiere a la desnutrición proteínica selectiva por deficiencia en el consumo de este tipo de nutrientes y catabolismo en caso de enfermedades agudas que ponen en riesgo la vida o trastornos inflamatorios crónicos. En caso de kwashiorkor está indicado el apoyo nutricional enérgico para evitar las complicaciones infecciosas y la cicatrización deficiente de heridas.

ETIOLOGÍA

Las causas principales de la desnutrición son inanición, estrés por cirugía o enfermedad grave, y mecanismos mixtos. La inanición se debe a la disminución en el consumo dietético (por pobreza, alcoholismo crónico, anorexia nerviosa, dietas de moda, depresión grave, trastornos neurodegenerativos, demencia, vegetarianismo estricto, dolor abdominal por isquemia intestinal o pancreatitis,

CUADRO 6-1 Peso ideal según la talla

Varones				Mujeres			
Talla[a]	Peso[a]	Talla	Peso	Talla	Peso	Talla	Peso
145	51.9	166	64.0	140	44.9	161	56.9
146	52.4	167	64.6	141	45.4	162	57.6
147	52.9	168	65.2	142	45.9	163	58.3
148	53.5	169	65.9	143	46.4	164	58.9
149	54.0	170	66.6	144	47.0	165	59.5
150	54.5	171	67.3	145	47.5	166	60.1
151	55.0	172	68.0	146	48.0	167	60.7
152	55.6	173	68.7	147	48.6	168	61.4
153	56.1	174	69.4	148	49.2	169	62.1
154	56.6	175	70.1	149	49.8		
155	57.2	176	70.8	150	50.4		
156	57.9	177	71.6	151	51.0		
157	58.6	178	72.4	152	51.5		
158	59.3	179	73.3	153	52.0		
159	59.9	180	74.2	154	52.5		
160	60.5	181	75.0	155	53.1		
161	61.1	182	75.8	156	53.7		
162	61.7	183	76.5	157	54.3		
163	62.3	184	77.3	158	54.9		
164	62.9	185	78.1	159	55.5		
165	63.5	186	78.9	160	56.2		

[a] Los valores se expresan en cm para la talla y en kg para el peso. Para obtener la talla en pulgadas, dividir entre 2.54. Para obtener el peso en libras, multiplicar por 2.2.
Fuente: adaptado con autorización a partir de GL Blackburn et al.: Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parenter Enteral Nutr*, 1977;1:11.

o bien anorexia relacionada con sida, cáncer diseminado, insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal) o a un defecto de la asimilación de la dieta (por insuficiencia pancreática, síndrome de intestino corto, enfermedad celiaca, u obstrucción esofágica, gástrica o intestinal).

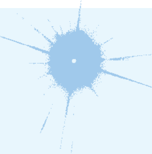
Los factores contribuyentes al estrés físico incluyen fiebre, traumatismo agudo, cirugía mayor, quemaduras, septicemia aguda, hipertiroidismo e inflamación del tipo que ocurre en pancreatitis, enfermedades de la colágena vascular y enfermedades infecciosas crónicas como tuberculosis o infecciones oportunistas en el sida. Existen mecanismos mixtos en sida, cáncer diseminado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa e insuficiencia renal.

Manifestaciones clínicas

- *Generales:* pérdida de peso, atrofia muscular temporal y proximal, disminución del grosor de los pliegues cutáneos.
- *Piel, pelo y uñas:* pelo desprendible (proteínas), escaso (proteínas, biotina, zinc) o rizado; tendencia a formación de equimosis, petequias y hemorragia perifolicular (vitamina C); exantema en "pintura escarapelada" en las extremidades inferiores (zinc); hiperpigmentación de la piel en áreas expuestas (niacina, triptófano); uñas cóncavas (hierro).
- *Ojos:* palidez conjuntival (anemia); ceguera nocturna, xeroftalmía y manchas de Bitot (vitamina A); oftalmoplejía (tiamina).

- *Boca y mucosas:* glositis, queilosis o ambas (riboflavina, niacina, vitamina B_{12}, piridoxina, folato), hipogeusia (zinc), inflamación y hemorragia gingivales (vitamina C).
- *Neurológicas:* desorientación (niacina, fósforo); confabulación; marcha cerebelar o dismetría (tiamina); neuropatía periférica (tiamina, piridoxina, vitamina E); pérdida de la sensibilidad a la vibración y a la posición (vitamina B_{12}).
- *Otras:* edema (proteínas, tiamina), insuficiencia cardiaca (tiamina, fósforo), hepatomegalia (proteínas).

Los datos de laboratorio en la desnutrición proteínica incluyen albúmina sérica baja, disminución de la capacidad total de transporte de hierro y anergia en las pruebas cutáneas. También pueden existir deficiencias de vitaminas específicas.



Para una revisión más detallada, véase Dwyer J: Necesidades nutricionales y valoración nutricional, cap. 95e; Russell RM and Suter PM: Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos, Cap. 96e; and Heimberger DC: Desnutrición y valoración nutricional, cap. 97, p. 459, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

7 Nutrición entérica y parenteral

Se inicia apoyo nutricional en pacientes con desnutrición y en aquellos con riesgo de padecerla (p. ej., trastornos que impiden el consumo oral adecuado o quienes se encuentran en estados catabólicos, como septicemia, quemaduras, cirugía mayor o traumatismo). En la **figura 7-1** se resume una estrategia para decidir cuándo usar los diversos tipos de apoyo nutricional especializado (SNS).

El *tratamiento entérico* se refiere a la alimentación por vía intestinal, con complementos orales o infusión de fórmulas a través de diversas sondas para alimentación (nasogástrica, nasoduodenal, gastrostomía, yeyunostomía o gastroyeyunostomía combinada). El tratamiento parenteral se refiere a la infusión de soluciones con nutrientes en la corriente sanguínea mediante un catéter central insertado por vía periférica (PICC), un catéter central con el extremo expuesto o un catéter central tunelizado o con un sitio de acceso subcutáneo. Cuando sea factible, se prefiere la nutrición entérica porque conserva las funciones digestiva, de absorción e inmunitaria del tubo digestivo y disminuye el riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico. La nutrición parenteral a menudo está indicada en pancreatitis grave, enterocolitis necrosante, íleo prolongado y obstrucción intestinal distal.

NUTRICIÓN ENTÉRICA

Los componentes de una fórmula enteral estándar son los siguientes:

- Densidad calórica: 1 kcal/mL.
- Proteínas: casi 14% de las calorías; caseinatos, soya, lactoalbúmina.
- Grasas: casi 30% de las calorías: aceites de maíz, soya, cártamo.
- Carbohidratos: ~60% de las calorías; almidón de maíz hidrolizado, maltodextrina, sacarosa.
- Consumo diario recomendado de todos los minerales y vitaminas cuando se aportan ≥1 500 kcal/día
- Osmolalidad (mosm/kg): casi 300.

No obstante, tal vez sea necesario modificar la fórmula según las indicaciones clínicas y enfermedades relacionadas. Después de elevar la cabecera de la cama y confirmar la posición correcta de la sonda, se inicia la infusión gástrica continua con una dieta con la mitad de la concentración final y a una velocidad de 25 a 50 mL/h.

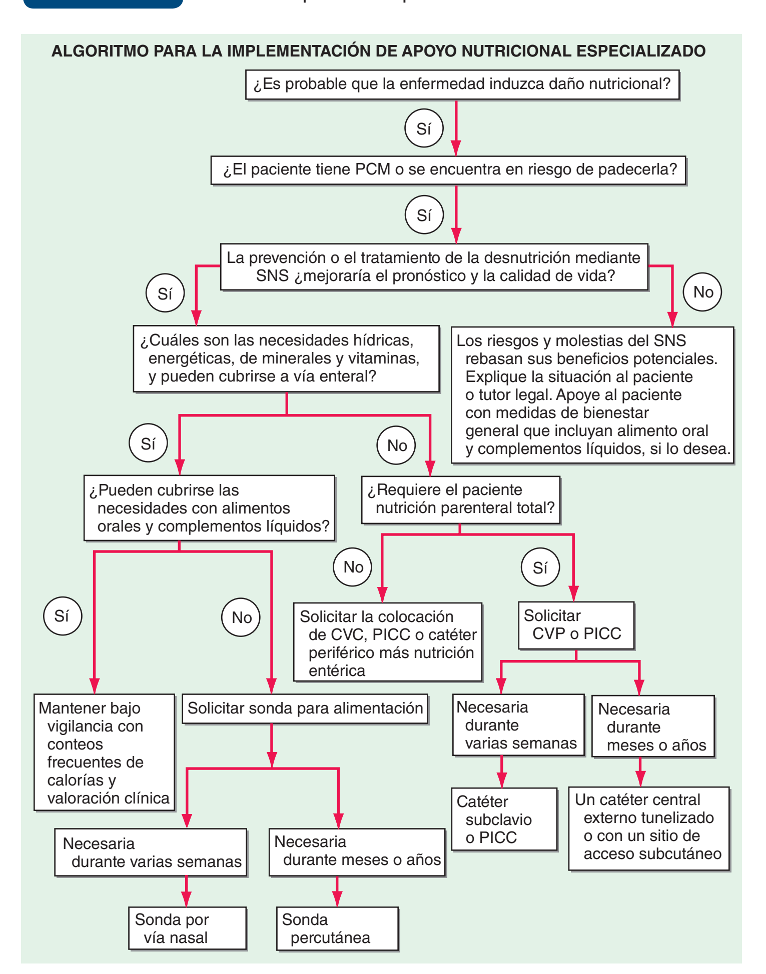


FIGURA 7-1 Algoritmo para la toma de decisiones para la implementación de apoyo nutricional especializado. CVC, catéter venoso central; PCM, desnutrición proteínico-calórica; PICC, catéter central insertado por vía periférica. (Adaptado del capítulo de la obra *Tratado de medicina interna de Harrison,* 16e, por Lyn Howard, MD).

Esto puede incrementarse hasta alcanzar, según la tolerancia, la concentración normal requerida para cubrir el objetivo energético. Los riesgos principales de la alimentación enteral son aspiración, diarrea, desequilibrio electrolítico, resistencia a warfarina, sinusitis y esofagitis.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Los componentes de la nutrición parenteral incluyen un suministro adecuado de líquidos (30 mL/kg de peso corporal en 24 h para adultos más cualquier pérdida anormal); energía a partir de soluciones con glucosa, aminoácidos y lípidos; nutrientes esenciales en individuos muy graves como glutamina, nucleótidos y productos del metabolismo de metionina así como electrólitos, vitaminas y minerales. Los riesgos del tratamiento parenteral incluyen complicaciones mecánicas por la

CUADRO 7-1 Tratamiento para deficiencias frecuentes de vitaminas y minerales

Nutriente	Tratamiento
Vitamina A[a,b,c]	60 mg VO, repetido uno y 14 días después si hay cambios oculares; 30 mg para lactantes de 6-11 meses 15 mg VO al día × 1 mes si existe malabsorción crónica
Vitamina C	200 mg VO al día
Vitamina D[a, d]	Estimular la exposición a la luz solar, si es posible 50 000 unidades por vía oral una vez a la semana por cuatro a ocho semanas, y después 400 a 800 unidades VO una vez al día Podrían necesitarse dosis sustancialmente más elevadas en individuos con malabsorción crónica
Ácido fólico	0.4 mg VO cada 24 h, prenatal y durante el embarazo Confirmar niveles normales de B_{12} en pacientes con anemia megaloblástica
Vitamina B_{12}	Seis dosis de 1 000 µg IM para restablecer las reservas; después 1 000 µg IM cada mes
Vitamina E[a]	800-1 200 mg VO al día
Vitamina K[a]	10 mg IV × 1 1-2 mg VO al día o 1-2 mg IV c/semana en malabsorción crónica
Tiamina[b]	300 mg IV al día × 3 días, seguidos de 10 mg VO al día hasta estabilizar concentraciones
Niacina	100-200 mg VO c/8 h por 5 días
Piridoxina	50 mg VO al día, 100-200 mg VO al día si la deficiencia se relaciona con algún medicamento
Zinc[b,c]	60 mg VO c/12 h

[a] Relacionada con malabsorción de grasas.
[b] Relacionada con alcoholismo crónico; siempre restituir la tiamina antes de la administración de carbohidratos en alcohólicos, para evitar desencadenar deficiencia aguda de tiamina.
[c] Relacionada con desnutrición proteínico-calórica.
[d] El tratamiento debe vigilarse con medición de las concentraciones séricas de calcio.

inserción del catéter para infusión, septicemia por el catéter, sobrecarga de hídrica, hiperglucemia, hiperfosfatemia, hipopotasemia, desequilibrio acidobásico y electrolítico, colestasis, enfermedad ósea metabólica y deficiencias de micronutrientes.

En todos los pacientes que reciben nutrición complementaria, enteral o parenteral, se deben vigilar los parámetros siguientes:

- Equilibrio de líquidos (peso, ingresos frente a egresos).
- Glucosa, electrólitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN; diario hasta llevar a valores estables, luego dos veces por semana).
- Creatinina sérica, albúmina, fósforo, calcio, magnesio, hemoglobina y hematócrito, leucocitos (inicial y luego dos veces por semana).
- Razón internacional normalizada (INR; inicial, luego cada semana).
- Cuantificación de micronutrientes según se requiera.

DEFICIENCIA DE MICRONUTRIENTES ESPECÍFICOS

Los tratamientos específicos para las deficiencias de micronutrientes se delinean en el cuadro 7-1.



Para una revisión más detallada, véase Russell RM and Suter PM: Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos, cap. 96e; y Bistrian BR, Hoffer LJ, y Driscoll DF: Nutrición entérica y parenteral, cap. 98e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

8 Transfusión y aféresis

TRANSFUSIONES

TRANSFUSIÓN DE SANGRE ENTERA

Está indicada cuando la pérdida aguda de sangre es suficiente para producir hipovolemia; la sangre entera brinda capacidad para transporte de oxígeno y expansión de volumen. En la pérdida sanguínea aguda, es probable que durante 48 h, el hematócrito no refleje en forma precisa la magnitud de la hemorragia, hasta que se produzcan desplazamientos de líquidos.

TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS

Está indicada en casos de anemia sintomática que no responde al tratamiento específico o requiere corrección urgente; puede estar indicada en pacientes con sintomatología por enfermedad cardiovascular o pulmonar cuando la hemoglobina (Hb) se encuentra entre 70 y 90 g/L (7 y 9 g/100 mL). Por lo general, la transfusión es necesaria cuando la Hb es <70 g/L (<7 g/100 mL). Una unidad de concentrado de eritrocitos eleva la Hb cerca de 10 g/L (1 g/100 mL). En presencia de hemorragia aguda, los paquetes de eritrocitos, el plasma fresco congelado (FFP) y las plaquetas en proporción de 3:1:10 unidades restituyen en forma adecuada la sangre entera. La eliminación de los leucocitos disminuye el riesgo de aloinmunización y transmisión de citomegalovirus. El lavado para eliminar el plasma del donador reduce el riesgo de reacciones alérgicas. La radiación evita la enfermedad de injerto contra huésped en receptores inmunocomprometidos, ya que destruye los linfocitos alorreactivos del donador. Debe evitarse la donación por familiares.

Otras indicaciones

1) *Tratamiento de hipertransfusión* para bloquear la producción de células defectuosas, como en talasemia o anemia drepanocítica. 2) *Exsanguinotransfusión*, en enfermedad hemolítica del recién nacido, crisis drepanocítica. 3) *Transfusión en receptores de trasplante*, para disminuir el rechazo de trasplantes de riñón de cadáver.

Complicaciones (Cuadro 8-1)

1) *Reacción a la transfusión:* inmediata o tardía, se presenta en 1 a 4% de los procedimientos; los pacientes con deficiencia de IgA tienen un riesgo particular de reacciones graves. 2) *Infección*: bacteriana (poco común); hepatitis C en 1 de 1 800 000 transfusiones; transmisión de VIH en 1 de 2 300 000. 3) *Sobrecarga de volumen*. 4) *Sobrecarga de hierro:* cada unidad contiene 200 a 250 mg de hierro; puede desarrollarse hemocromatosis una vez administradas 100 unidades de concentrado de eritrocitos (menos frecuente en niños) en ausencia de pérdida sanguínea; está indicado el tratamiento para quelación del hierro con deferoxamina. 5) *Enfermedad de injerto contra huésped*. 6) *Aloinmunización*.

TRANSFUSIÓN AUTÓLOGA

El uso de la sangre del paciente elimina los riesgos de la sangre donada; también es útil en pacientes con múltiples anticuerpos contra eritrocitos. El ritmo de la donación autóloga puede acelerarse con eritropoyetina (50 a 150 U/kg por vía subcutánea tres veces a la semana) si las reservas de hierro son normales.

INTERCAMBIO DE ERITROCITOS

El objetivo principal de las transfusiones con intercambio de eritrocitos es retirar células drepanocíticas y sustituirlas con eritrocitos normales para interrumpir el ciclo vicioso de drepanocitosis, estasis, oclusión vascular e hipoxia que favorecen las crisis drepanocíticas. El objetivo ideal es una hemoglobina A de 70%.

CUADRO 8-1 Riesgo de complicaciones por transfusión

	Frecuencia, episodios:unidad
Reacciones	
Febril (FNHTR)	1–4:100
Alérgica	1–4:100
Hemolítica tardía	1:1 000
TRALI	1:5 000
Hemolítica aguda	1:12 000
Hemolítica letal	1:100 000
Anafiláctica	1:150 000
Infecciones[a]	
Hepatitis B	1:220 000
Hepatitis C	1:1 800 000
VIH-1, VIH-2	1:2 300 000
HTLV I y II	1:2 993 000
Paludismo	1:4 000 000
Otras complicaciones	
Alosensibilización eritrocítica	1:100
Alosensibilización HLA	1:10
Enfermedad injerto contra huésped	Poco común

[a] Los agentes infecciosos rara vez se asocian con la transfusión y aunque en teoría es posible o se desconoce el riesgo, se incluyen el virus del Nilo occidental, virus de la hepatitis A, parvovirus B-19, *Babesia microti* (babesiosis), *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Anaplasma phagocytophilum* (erliquiosis granulocítica humana), *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), *Treponema pallidum* y virus del herpes humano 8.
Abreviaturas: FNHTR, reacción transfusional febril no hemolítica; HTLV, virus linfotrófico T humano; RBC, eritrocito; TRALI, lesión pulmonar aguda por transfusión..

TRANSFUSIÓN PLAQUETARIA

Las transfusiones profilácticas casi siempre se reservan para recuentos plaquetarios <10 000/μl (<20 000/μl en leucemia aguda). Una unidad eleva la cifra cerca de 10 000/μl si no hay anticuerpos plaquetarios como resultado de transfusiones previas. La eficacia se valora mediante recuentos plaquetarios 1 y 24 h después de la transfusión. Los pacientes con aloanticuerpos plaquetarios podrían requerir plaquetas con HLA compatible de un solo donador.

TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES PLASMÁTICOS

El FFP es fuent de factores de coagulación, fibrinógeno, antitrombina y proteínas C y S. Se usa para corregir deficiencias de los factores de coagulación, revertir con rapidez los efectos de la warfarina y tratar la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). El crioprecipitado es fuente de fibrinógeno, factor VIII y factor de Von Willebrand; puede usarse cuando no se dispone de factor VIII recombinante o de concentrados de factor VIII.

HEMAFÉRESIS TERAPÉUTICA

Hemaféresis es el retiro de un constituyente celular o plasmático de la sangre; el procedimiento específico se denomina según la fracción sanguínea que se retire.

LEUCOFÉRESIS

Eliminación de leucocitos; se utiliza más a menudo en leucemia aguda, sobre todo en casos complicados de leucemia mieloide aguda por elevación marcada (>100 000/μl) de la concentración de formas blásticas periféricas, para disminuir el riesgo de leucoestasis (fenómenos vasculares oclusivos mediados por formas blásticas que causan infarto en el sistema nervioso central o pulmones, o hemorragia). La leucoféresis está en proceso de sustituir a la aspiración de médula ósea para obtener células madre hemopoyéticas. Después del tratamiento con un antineoplásico y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, las células madre hemopoyéticas se movilizan de la médula a la sangre periférica; estas células se retiran de la sangre y luego se utilizan para la reconstitución hemopoyética después del tratamiento mieloablativo en dosis altas. Un tercer uso médico de la leucoféresis es la recolección de linfocitos como inmunoterapia adoptiva.

PLAQUETOFÉRESIS

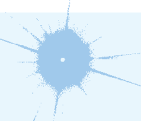
Se utiliza en algunos pacientes con trombocitosis secundaria a trastornos mieloproliferativos con complicaciones hemorrágicas, trombóticas o ambas. Casi siempre se recurre antes a otros tratamientos. La plaquetoféresis también aumenta la producción plaquetaria en donadores de sangre.

PLASMAFÉRESIS

Indicaciones

1) *Estados de hiperviscosidad*, como macroglobulinemia de Waldenström. 2) *TTP*. 3) *Trastornos por complejos inmunitarios y autoanticuerpos*, como síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progresión rápida, miastenia grave, tal vez síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica idiopática. 4) Enfermedad por aglutininas en frío, crioglobulinemia.

En el intercambio plasmático se retiran proteínas anormales y se sustituyen con componentes plasmáticos o plasma normal; es útil en la púrpura trombocitopénica trombótica para retirar los anticuerpos anti-ADAMTS13 y para proporcionar concentraciones normales de ADAMTS13.



Para una revisión más detallada, véase Dzieczkowski JS, Anderson KC: Biología de la transfusión y tratamiento transfusional, cap. 138e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

9 Cuidados paliativos y al final de la vida

En 2014 murieron 2 596 993 personas en Estados Unidos; los índices de mortalidad van en descenso. Casi 75% de todas las muertes ocurrió en personas >65 años de edad. Las enfermedades cardiacas y el cáncer son las causas principales de muerte y en conjunto representan casi la mitad de los decesos. Cerca de 70% de los fallecimientos ocurre en personas con alguna enfermedad que se sabe los conduce a la muerte; por lo tanto, la planificación de la atención terminal es relevante e importante. Cada vez ocurren más muertes en asilos o en el hogar, y menos en el hospital.

La atención óptima depende de una valoración completa de las necesidades del paciente en los cuatro dominios afectados por la enfermedad: físico, psicológico, social y espiritual. Existen diversas herramientas para ayudar en el proceso.

La comunicación y la valoración continua de los objetivos terapéuticos son elementos clave para la atención al final de la vida. Los médicos deben ser claros en el resultado probable de la enfermedad, y presentar un programa anticipado con los objetivos y las referencias del proceso de atención. Cuando los objetivos de atención cambien de la curación a la paliación, debe explicarse la transición y defenderse con claridad. El establecimiento de objetivos se hace en siete pasos:

1. Asegurar que la información médica sea lo más completa posible y que todas las partes relevantes la comprendan.
2. Explorar los objetivos del paciente al tiempo que se confirma que sean alcanzables.
3. Explicar las alternativas.
4. Mostrar empatía mientras el paciente y su familia se ajustan al cambio de expectativas.
5. Diseñar un plan con metas realistas.
6. Seguir el plan.
7. Revisar y verificar el plan en forma periódica conforme cambia la situación del paciente.

INSTRUCCIONES ANTICIPADAS

Casi 70% de los pacientes carecen de la capacidad para tomar decisiones en sus últimos días. Las directrices avanzadas definen con anticipación el nivel intervención que el enfermo está dispuesto a aceptar. Pueden usarse dos tipos de documentos legales: la instrucción anticipada, en la que pueden conocerse las instrucciones específicas del paciente, y el poder legal duradero para atención a la salud, en el que se designa a una persona como la autoridad para tomar decisiones de salud en nombre del paciente. Estos formatos son gratuitos en Estados Unidos y están disponibles en la *National Hospice and Palliative Care Organization* (www.nhpco.org). Los médicos deben llenar estas formas por ellos mismos.

SÍNTOMAS FÍSICOS Y SU TRATAMIENTO

El **cuadro 9-1** muestra los síntomas físicos y psicológicos más frecuentes entre los pacientes en etapa terminal. Los estudios sobre pacientes con cáncer avanzado muestran que los enfermos presentan un promedio de 11.5 síntomas.

CUADRO 9-1 Síntomas físicos y psicológicos frecuentes en los pacientes en etapa terminal

Síntomas físicos	Síntomas psicológicos
Dolor	Ansiedad
Fatiga y debilidad	Depresión
Disnea	Desesperanza
Insomnio	Vacuidad
Xerostomía	Irritabilidad
Anorexia	Concentración alterada
Náusea y vómito	Confusión
Estreñimiento	Delirio
Tos	Pérdida de la libido
Edema de brazos o piernas	
Prurito	
Diarrea	
Disfagia	
Mareo	
Incontinencia fecal y urinaria	
Entumecimiento/hormigueo en manos/pies	

Dolor

Entre 36 y 90% de los pacientes en etapa terminal tiene dolor. En el capítulo 5 se analizan los diversos tipos de dolor y su tratamiento.

Estreñimiento

Hasta 87% de los pacientes en etapa terminal cursa con estreñimiento. Los fármacos a menudo contribuyen a este problema, incluidos los opioides administrados en el tratamiento del dolor y la disnea, así como los antidepresivos tricíclicos con sus efectos anticolinérgicos. La falta de actividad, la dieta deficiente y la hipercalcemia también contribuyen. En algunas situaciones, también participa la obstrucción del tubo digestivo.

Intervenciones Se mejora la actividad física (si es posible), y se alcanza una hidratación adecuada; el efecto de los opioides puede antagonizarse con metilnaltrexona (8 a 12 mg subcutáneos por día), un antagonista de los receptores opioides μ; se descarta obstrucción susceptible de tratamiento quirúrgico y se administran lactantes y ablandadores de heces (cuadro 9-2).

Náusea

Hasta 70% de los pacientes con cáncer avanzado presenta náusea. Ésta puede ser resultado de uremia, insuficiencia hepática, hipercalcemia, obstrucción intestinal, estreñimineto intenso, infección, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad vestibular, metástasis cerebrales, fármacos (antineoplásicos, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, opioides, inhibidores de la bomba de protones) y radioterapia.

Intervenciones El tratamiento debe ajustarse según la causa. Deben interrumpirse los fármacos implicados. Si es posible, se solucionan los trastornos subyacentes.

CUADRO 9-2 Fármacos para el tratamiento del estreñimiento

Intervención	Dosis	Comentario
Laxantes estimulantes		Estas sustancias son estimulantes directos de la peristalsis y pueden reducir la absorción colónica de agua.
Jugo de ciruela	120-240 mL/día	
Senna	2-8 tab VO c/12 h	Actúan en 6-12 h.
Bisacodilo	5-15 mg/día VO, PR	
Laxantes osmóticos		No se absorben. Atraen y retienen agua en el tubo digestivo.
Lactulosa	15-30 ml VO c/4-8 h	La lactulosa puede causar flatulencia y distensión.
Hidróxido de magnesio	15-30 mL/día VO	La lactulosa actúa en un día; los productos del magnesio, en 6 h.
Citrato de magnesio	125-250 mL/día VO	
Ablandadores fecales		Actúan al aumentar la secreción de agua y como detergentes, que incrementan la penetración del agua en las heces.
Docusato de sodio	300-600 mg/día VO	
Docusato de calcio	300-600 mg/día VO	Actúan en 1-3 días.
Supositorios y enemas		
Bisacodilo	10-15 c/día PR	
Fosfato de sodio (enema)	c/día PR	Dosis fija, 135 mL (Fleet)

Si se sospecha disminución de la motilidad intestinal, la metoclopramida puede ser útil. Por lo general, la náusea que inducen los antineoplásicos se evita con glucocorticoides y antagonistas de los receptores de serotonina, como ondansetrón o dolasetrón. El aprepitant es útil para controlar la náusea por fármacos con efecto emetógeno intenso, como el cisplatino. La náusea de origen vestibular responde a antihistamínicos (meclizina) o anticolinérgicos (escopolamina). La náusea por anticipación podría evitarse con una benzodiazepina, como el lorazepam. A veces, el haloperidol es útil cuando la náusea no tiene una etiología específica única.

Disnea

Hasta 75% de los pacientes moribundos experimenta disnea. Es posible que la disnea ejerza el mayor efecto adverso en el enfermo, a menudo aún más angustiante que el dolor. Puede ser resultado de enfermedad pulmonar parenquimatosa, infección, derrames, embolia o edema pulmonar, asma o compresión de la vía respiratoria. Aunque pueden tratarse muchas causas, a menudo es imposible revertir la etiología subyacente.

Intervenciones Cuando sea posible, deben revertirse las causas subyacentes, siempre que las intervenciones no sean más desagradables (p. ej., toracocentesis repetida) que la disnea. Lo más frecuente es que el tratamiento sea sintomático (**cuadro 9-3**).

Fatiga

La fatiga es un síntoma casi universal en los pacientes en etapa terminal. A menudo es consecuencia directa del proceso patológico (y las citocinas producidas como respuesta al mismo) y se complica por inanición, deshidratación, anemia, infección, hipotiroidismo y efectos farmacológicos. La depresión también puede contribuir a la fatiga. Las valoraciones funcionales incluyen el estado de desempeño de Karnofsky o el sistema del *Eastern Cooperative Oncology Group*, que se basa en el tiempo que el paciente pasa en la cama todos los días: 0, actividad normal; 1, sintomático, pero sin confinamiento a la cama; 2, en cama <50% del día; 3, en cama >50% del día; 4, confinamiento a la cama.

CUADRO 9-3 Fármacos para el tratamiento de la disnea

Intervención	Dosis	Comentarios
Opioides débiles		Para pacientes con disnea leve
Codeína (o codeína con 325 mg de paracetamol)	30 mg VO c/4 h	Para pacientes sin opioide previo
Hidrocodona	5 mg VO c/4 h	
Opioides potentes		Para pacientes sin opioide previo con disnea moderada a intensa
Morfina	5-10 mg VO c/4 h	Para pacientes que ya reciben opioides por dolor u otros síntomas
	30-50% de la dosis opioide inicial c/4 h	
Oxicodona	5-10 mg VO c/4 h	
Hidromorfona	1-2 mg VO c/4 h	
Ansiolíticos		Administrar una dosis c/h hasta que el paciente esté relajado; luego dar una dosis para mantenimiento
Lorazepam	0.5-2.0 mg VO/SL/IV c/h, luego c/4-6 h	
Clonazepam	0.25-2.0 mg VO c/12 h	
Midazolam	0.5 mg IV c/15 min	

Intervenciones El ejercicio moderado y la fisioterapia pueden reducir la atrofia muscular y la depresión, además de mejorar el estado de ánimo; si es posible, se suspenden los fármacos que intensifican la fatiga; en ocasiones, los glucocorticoides pueden incrementar la energía y mejoran el estado de ánimo; la dextroanfetamina (5 a 10 mg/día) o el metilfenidato (2.5 a 5 mg/día) por la mañana aumentan el nivel de energía, pero deben evitarse por la noche porque pueden inducir insomnio; en principio, el modafinilo y la L-carnitina parecen prometedores.

Depresión

Hasta 75% de los pacientes en etapa terminal experimenta depresión. Es probable que el médico sin experiencia considere que la depresión es una respuesta apropiada ante la enfermedad terminal, pero en un porcentaje importante de pacientes la depresión es más intensa y discapacitante de lo usual. Los enfermos con antecedente de depresión tienen mayor riesgo. Varios trastornos tratables pueden desencadenar síntomas semejantes a la depresión, como hipotiroidismo, síndrome de Cushing, anomalías electrolíticas (p. ej., hipercalcemia), al igual que algunos fármacos, como antagonistas de la dopamina, interferón, tamoxifeno, interleucina-2, vincristina y glucocorticoides.

Intervenciones Dextroanfetamina o metilfenidato (véase antes); inhibidores de la recaptación de serotonina, como fluoxetina, paroxetina y citalopram; modafinilo, 100 mg/día; pemolina, 18.75 mg en la mañana y al mediodía.

Delirio

El delirio es una disfunción cerebral global relacionada con alteración de la función cognitiva y la conciencia; a menudo va precedido por ansiedad. A diferencia de la demencia, es de inicio súbito, se caracteriza por fluctuación en la conciencia y falta de atención; puede ser reversible. Casi siempre se manifiesta en las horas previas a la muerte. Puede deberse a encefalopatía metabólica por insuficiencia renal o hepática, hipoxemia, infección, hipercalcemia, síndromes paraneoplásicos, deshidratación, estreñimiento, retención urinaria y diseminación cancerosa en el sistema nervioso central. También es un efecto colateral frecuente de fármacos; los agentes nocivos incluyen los de uso frecuente en pacientes moribundos, como opioides, glucocorticoides, anticolinérgicos, antihistamínicos, antieméticos y benzodiazepinas. Su identificación temprana es clave porque debe alentarse al paciente para aprovechar los periodos de lucidez en la comunicación final con sus seres queridos. La inversión de la actividad diurna-nocturna con cambios en el estado mental puede ser un signo temprano.

Intervenciones Suspender cualquiera y todos los fármacos innecesarios que pudieran tener este efecto secundario; proporcionar un calendario, un reloj, un periódico u otras señales orientadoras; corregir con gentileza las alucinaciones y los errores cognitivos; el cuadro 9-4 muestra las intervenciones farmacológicas.

CUADRO 9-4 Fármacos para tratamiento del delirio

Intervenciones	Dosis
Neurolépticos	
Haloperidol	0.5-5 mg c/2-12 h, VO/IV/SC/IM
Tioridazina	10-75 mg c/4-8 h, VO
Clorpromazina	12.5-50 mg c/4-12 h, VO/IV/IM
Neurolépticos atípicos	
Olanzapina	2.5-5 mg c/día o c/12 h, VO
Risperidona	1-3 mg c/12 h, VO
Quetiapina	50 mg al día por VO
Ansiolíticos	
Lorazepam	0.5-2 mg c/1-4 h, VO/IV/IM
Midazolam	1-5 mg/h infusión continua, IV/SC
Anestésicos	
Propofol	0.3-2.0 mg/h infusión continua, IV

CUIDADOS DURANTE LAS ÚLTIMAS HORAS

La evolución clínica de un paciente moribundo puede ser predecible. La figura 9-1 muestra los cambios frecuentes y poco comunes durante los últimos días de la vida. Si se informa a los familiares la posibilidad de que ocurran estos cambios, puede minimizarse el sufrimiento que producen. En particular, es necesario que el médico sea sensible ante el sentimiento de culpa e impotencia de los familiares. Se les debe asegurar que la enfermedad prosigue su evolución y la atención que brindan al paciente de ninguna manera es deficiente. El paciente deja de comer porque está muriendo, no muere porque haya dejado de comer. Hay que alentar a los familiares y cuidadores para comunicarse en forma directa con el paciente moribundo, ya sea que se encuentre consciente o no. Sostener la mano del paciente puede ser fuente de bienestar, tanto para el paciente como para el familiar o cuidador. En el cuadro 9-5 se presenta un listado de algunos cambios que se presentan en las condiciones del enfermo en las horas finales, y la recomendación para enfrentar tales cambios.

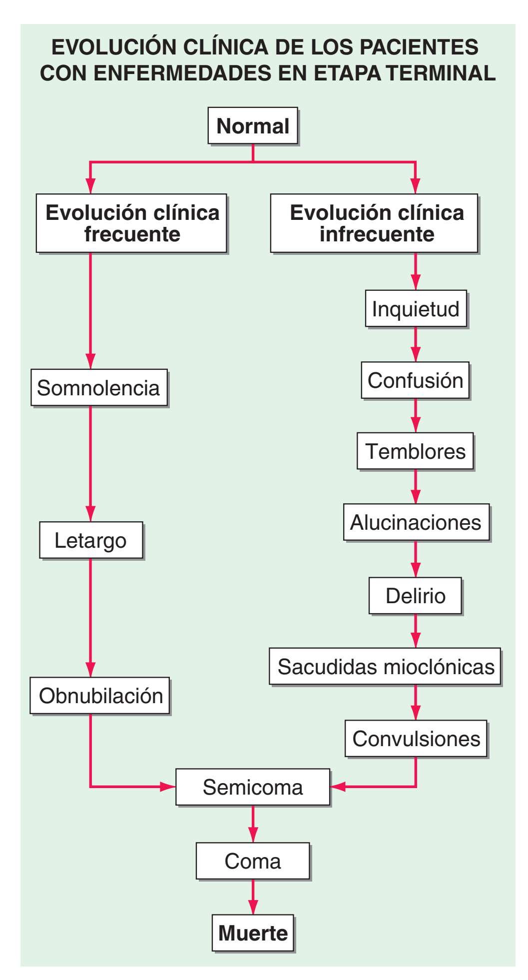


FIGURA 9-1 Evolución clínica frecuente e infrecuente en los últimos días de vida de los pacientes en etapa terminal. (*Adaptado de FD Ferris et al.: Module 4: Palliative care.* En: *Comprehensive Guide for the Care of Persons with HIV Disease. Toronto: Mt Sinai Hospital and Casey Hospice, 1995*).

CUADRO 9-5 Manejo de cambios en las condiciones del paciente durante los días y las horas finales

Cambios en la condición del paciente	Complicación potencial	Posible reacción y preocupación de la familia	Recomendación e intervención
Fatiga profunda	Confinado a la cama con desarrollo de úlceras por decúbito que tienden a la infección, el mal olor y el dolor, así como dolor articular	El paciente es perezoso y se rinde	Asegurar a la familia y cuidadores que la fatiga terminal no responde a intervenciones y no debe rechazarse Usar un colchón de aire si es necesario
Anorexia	Ninguna	El paciente se rinde, padecerá hambre y morirá por inanición	Asegurar a la familia y cuidadores que el paciente no come porque está muriendo; el ayuno al final de la vida no causa sufrimiento o muerte. La alimentación forzada, ya sea oral, parenteral o enteral, no reduce los síntomas ni prolonga la vida
Deshidratación	Mucosas secas (véase más adelante)	El paciente tendrá sed y morirá por deshidratación.	Asegurar a la familia y cuidadores que la deshidratación al final de la vida no causa sufrimiento porque los pacientes pierden la conciencia antes de tener percepción sintomática La hidratación intravenosa puede agravar la disnea por edema pulmonar o periférico, además de prolongar el proceso de muerte
Disfagia	Incapacidad para deglutir fármacos orales necesarios para la atención paliativa		No forzar el consumo oral Suspender los fármacos innecesarios que aún se administren, como antibióticos, diuréticos, antidepresivos y laxantes. Si la deglución de pastillas se dificulta, administrar los fármacos esenciales (analgésicos, antieméticos, ansiolíticos y psicotrópicos) mediante formulaciones orales, bucales, sublinguales o rectales.

(*continúa*)

CUADRO 9-5 Manejo de cambios en las condiciones del paciente durante los días y las horas finales (*Continuación*)

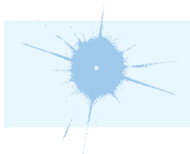
Cambios en la condición del paciente	Complicación potencial	Posible reacción y preocupación de la familia	Recomendación e intervención
"Estertor de muerte" (respiración ruidosa)		El paciente se atraganta y sofoca	Tranquilizar a la familia y cuidadores en cuanto a que esto se debe a las secreciones bucofaríngeas y que el paciente no se ahoga
			Reducir las secreciones con escopolamina (0.2-0.4 mg SC c/4 h o 1-3 parches c/3 días)
			Cambiar de posición al paciente para permitir el drenaje de secreciones
			No aspirar. La aspiración causa molestia al paciente y a la familia, y casi siempre es ineficaz
Apnea, respiración de Cheyne-Stokes, disnea		El paciente se sofoca	Asegurar a la familia y cuidadores que los pacientes inconscientes no se sofocan ni perciben disnea
			Los episodios apneicos a menudo son un cambio previo a la muerte
			Pueden administrarse opioides o ansiolíticos para la disnea
			Es improbable que el oxígeno alivie los síntomas disneicos y puede prolongar el proceso de muerte
Incontinencia urinaria o fecal	Lesión cutánea si transcurren varios días antes de la muerte	El paciente está sucio, maloliente y causa repulsión	Recuerde a la familia y cuidadores el uso de precauciones universales
	Potencial de transmisión de agentes infecciosos a los cuidadores		Cambios frecuentes de ropa personal y de cama
			Uso de pañales, sonda urinaria o sonda rectal si hay diarrea o si el gasto urinario es alto

(*continúa*)

CUADRO 9-5 Manejo de cambios en las condiciones del paciente durante los días y las horas finales (*Continuación*)

Cambios en la condición del paciente	Complicación potencial	Posible reacción y preocupación de la familia	Recomendación e intervención
Agitación o delirio	Inversión diurna-nocturna	El paciente sufre un dolor terrible y va a tener una muerte espantosa	Asegurar a la familia y cuidadores que la agitación y el delirio no siempre connotan dolor físico
	Se lesiona o lesiona a otros		Según el pronóstico y los objetivos terapéuticos, considerar la valoración de las causas del delirio y modificar los fármacos
			Controlar los síntomas con haloperidol, clorpromazina, diazepam o midazolam
Mucosas secas	Los labios agrietados, las úlceras bucales y la candidosis pueden causar dolor	El paciente puede oler mal y causar repulsión física	Uso de enjuague bucal con bicarbonato o preparación salival c/15-30 min
	Olor		Usar nistatina tópica en candidosis
			Cubrir los labios y la mucosa nasal con vaselina c/60-90 min
			Usar lubricantes oftálmicos c/4 h o lágrimas artificiales c/30 min

Se pueden obtener recursos adicionales para el manejo de pacientes en etapa terminal en los siguientes sitios de Internet: www.epec.net, www.eperc.mcw.edu, www.capc.org y www.nhpco.org.



Para una revisión más detallada, véase Emanuel EJ: Cuidados paliativos al final de la vida, cap. 10, p. 55, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

10 Colapso cardiovascular y muerte súbita

El colapso cardiovascular y la muerte inesperados muy a menudo son consecuencia de fibrilación ventricular en personas con arteriopatía coronaria aterosclerótica aguda o crónica. En el cuadro 10-1 se numeran otras causas frecuentes. Las arritmias pueden ser inducidas por trastornos de electrolitos (en particular hipopotasemia), hipoxemia, acidosis o descarga simpática masiva, como se observa en algunas lesiones del SNC. Se debe iniciar de manera inmediata reanimación cardiopulmonar (CPR) seguida de medidas de apoyo vital avanzado (véase adelante). La fibrilación ventricular o asistolia suelen ser letales, si no se inicia CPR en término de 4 a 6 min.

TRATAMIENTO DEL PARO CARDIACO

Se debe iniciar inmediatamente la **reanimación cardiovascular básica (BLS)** (fig. 10-1):

1. Se intenta la comunicación con una línea telefónica de emergencias (como 911); y si es posible tener disponible un desfibrilador externo automático (AED).
2. Si se detecta estridor respiratorio, se intenta identificar algún cuerpo extraño aspirado y se realiza la maniobra de Heimlich.

CUADRO 10-1 Paro cardiaco y muerte súbita de origen cardiaco

Vínculos estructurales y causas

1. Cardiopatía coronaria (síndromes coronarios crónico o agudo)
2. Hipertrofia del miocardio (p. ej., miocardiopatía hipertrófica)
3. Miocardiopatía dilatada
4. Trastornos inflamatorios (como la miocarditis) e infiltrantes
5. Valvulopatías cardiacas
6. Anomalías electrofisiológicas (como el síndrome de Wolff-Parkinson-White)
7. Trastornos hereditarios que se acompañan de anomalías electrofisiológicas (como los síndromes congénitos del QT largo; displasia ventricular derecha; síndrome de los Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica)

Factores funcionales contribuyentes

1. Isquemia transitoria
2. Estados con bajo gasto cardiaco (insuficiencia cardiaca, choque)
3. Anomalías metabólicas sistémicas
   a. Desequilibrio de electrolitos (como la hipopotasemia)
   b. Hipoxemia, acidosis
4. Alteraciones neurológicas (como lesión del SNC)
5. Respuestas tóxicas
   a. Efectos de fármacos proarrítmicos
   b. Cardiotoxinas (como cocaína, intoxicación por digitálicos)

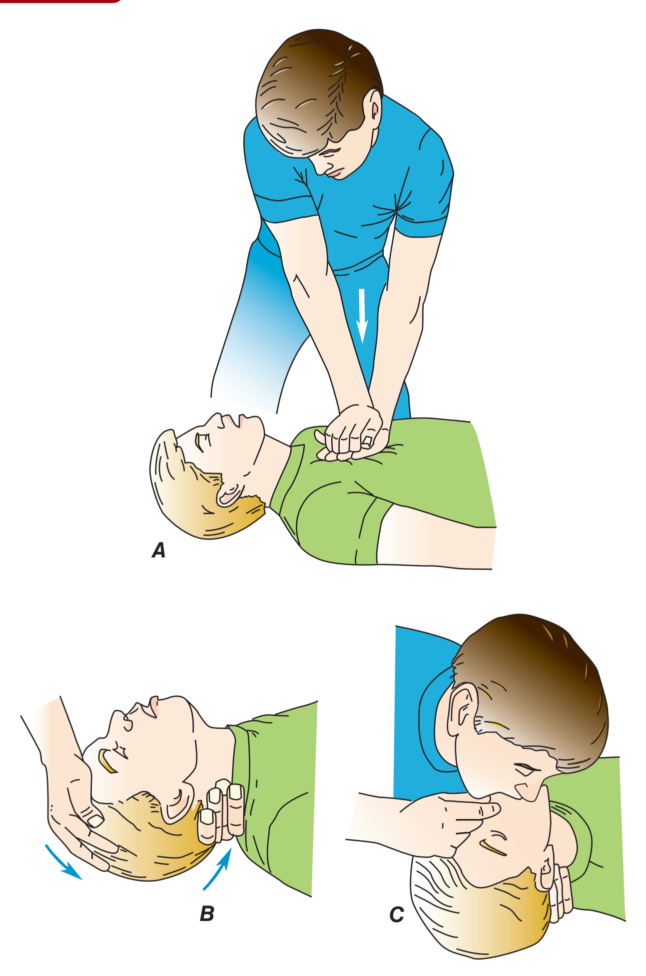


FIGURA 10-1 Fases principales de la reanimación cardiopulmonar. **A.** Se inicia con 100 compresiones/minuto del área cardiaca. **B.** Se confirma que la víctima tiene vías respiratorias permeables. **C.** Los rescatistas preparados comenzarán la reanimación boca a boca en caso de no contar con el equipo de reanimación cardiovascular avanzada. (*Con autorización de J Henderson, Emergency Medical Guide, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1978.*)

3. El operador realiza compresiones del tórax (deprimirá 4-5 cm el esternón) con un ritmo de 100 veces por minuto, sin interrupción. El segundo rescatista debe unir y utilizar el desfibrilador externo automático si se cuenta con él.
4. Si se cuenta con un segundo *rescatista capacitado*, se inclina la cabeza del paciente hacia atrás, se eleva la barbilla y se inicia la respiración de rescate (se prefiere el uso de bolsa y mascarilla a la respiración de boca a boca para evitar la transmisión de infecciones), al tiempo que se continúan las compresiones torácicas. Los pulmones deben ser inflados dos veces en sucesión rápida por cada 30 compresiones del tórax. En el caso de *rescatistas legos* no preparados, se recomienda sólo que hagan la compresión del tórax sin la ventilación, hasta contar con medios para la reanimación cardiopulmonar avanzada.

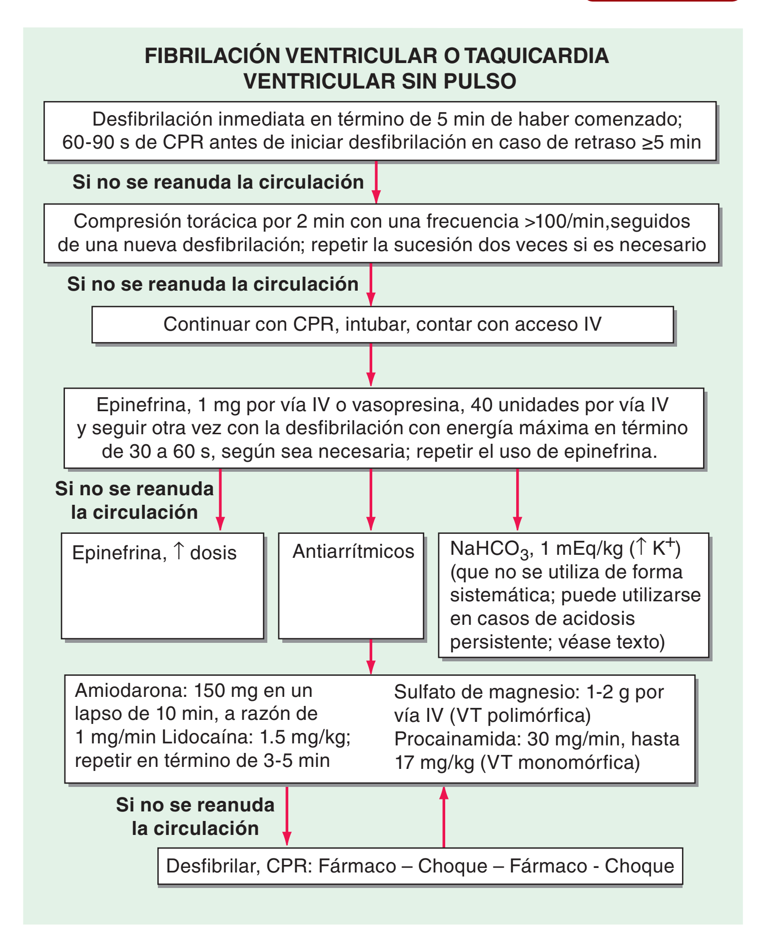


FIGURA 10-2 Tratamiento del paro cardiaco. El algoritmo de la fibrilación ventricular o de la taquicardia ventricular hipotensora inicia con los intentos de desfibrilación, y en caso de ser infructuosos, se utiliza epinefrina o vasopresina para continuar con antiarrítmicos. CPR, reanimación cardiopulmonar. (*Con autorización de Myerburg R. y Castellanos A. Chap. 327, HPIM-19.*)

5. Tan pronto se disponga del equipo de reanimación se inicia la **reanimación cardiopulmonar avanzada** sin interrumpir las compresiones del tórax y la ventilación. A pesar de que se realiza de la manera más simultánea posible, asume máxima prioridad la desfibrilación (≥300 J de energía monofásica, o 120-150 J de energía bifásica) (fig. 10-2) a lo que seguirá la canalización intravenosa y la intubación (si el paciente no está del todo consciente). Se necesita administrar oxígeno puro (100%) por sonda endotraqueal, o si es imposible realizar la intubación rápida, dicho gas se administra por una mascarilla/válvula/bolsa. Una vez que se ha colocado la sonda endotraqueal, se asiste la respiración con una frecuencia de una respiración cada 6 a 8 s sin interrumpir la compresión torácica. El uso de cartografía cuantitativa confirma la colocación apropiada de la sonda endotraqueal.
6. El acceso IV inicial debe realizarse a través de la vena antecubital, pero si la administración del fármaco es ineficaz, puede colocarse un catéter intraóseo o central (en la vena yugular interna o

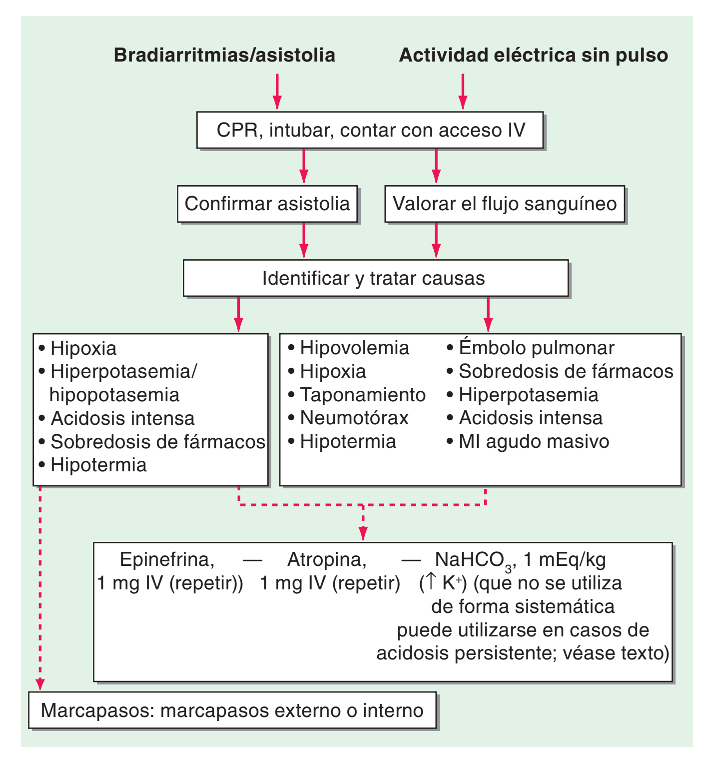


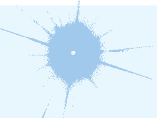
FIGURA 10-3 Los algoritmos que corresponden a bradiarritmias/asistolias (izquierda) o actividad eléctrica sin pulso (derecha) son dominados en primer lugar por el apoyo cardiovascular ininterrumpido y la búsqueda de causas reversibles. CPR, reanimación cardiopulmonar; MI, infarto del miocardio. (*Con autorización de Myerburg R. y Castellanos A. Chap. 327, HPIM-19.*)

en la vena subclavia). Se administra solución de $NaHCO_3$ por vía IV sólo si existe acidosis profunda persistente (pH <7.15) a pesar de la ventilación adecuada. No se administra de manera sistemática calcio, pero se puede utilizar en individuos con hipocalcemia identificada; en quienes han recibido dosis tóxicas de inhibidores de los conductos de calcio o si se piensa que la hiperpotasemia aguda constituyó el fenómeno desencadenante de la fibrilación ventricular resistente.

7. En la fig. 10-3 se incluye la estrategia para el tratamiento del colapso cardiovascular causado por bradiarritmias, asistolia o actividad eléctrica sin pulso.
8. Se considera el uso de la hipotermia terapéutica (enfriamiento a 32-34°C por 12 a 24 h) en caso de un superviviente inconsciente de paro cardiaco.

VIGILANCIA

Si el paro cardiaco fue consecuencia de la fibrilación ventricular en las primeras horas de un infarto agudo del miocardio, la vigilancia es una de las medidas estándar después del infarto (cap. 119). En el caso de los supervivientes de un paro por fibrilación ventricular, se debe realizar la valoración más detenida que incluya la revisión de la anatomía coronaria, y de la función ventricular izquierda. En caso de no identificar una causa transitoria o reversible por lo común está indicada la colocación de un desfibrilador cardioversor implantable.



Para una revisión más detallada, véase Myerburg RJ, Castellanos A: Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte cardiaca súbita, cap. 327, p. 1764, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

11 Estado de choque

DEFINICIÓN

Situación de afección grave a la perfusión hística que conduce a lesión y disfunción celulares. La identificación y tratamiento rápidos son esenciales para evitar el daño orgánico irreversible. En el cuadro 11-1 se listan las causas frecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Hipotensión (presión arterial media <60 mmHg), taquicardia, taquipnea, palidez, inquietud y alteración del estado sensorial.
- Signos de vasoconstricción periférica intensa, con pulsos débiles y extremidades frías y húmedas. En el estado de choque por distribución (p. ej., séptico), predomina la vasodilatación y las extremidades están tibias.
- Son frecuentes la oliguria (<20 mL/h) y la acidosis metabólica.

CUADRO 11-1 Categorías del estado de choque
Choque hipovolémico
Hemorragia
Reducción del volumen intravascular (p. ej., vómito, diarrea, cetoacidosis)
Secuestro interno (ascitis, pancreatitis, obstrucción intestinal)
Choque cardiógeno
Miopático (infarto miocárdico agudo), miocarditis fulminante)
Mecánica (p. ej., insuficiencia mitral aguda, comunicación interventricular, estenosis aórtica grave, disección aórtica con insuficiencia aórtica)
Arrítmico
Estado de choque obstructivo extracardiaco
Taponamiento pericárdico
Embolia pulmonar masiva
Neumotórax a tensión
Estado de choque por distribución (descenso profundo del tono vascular sistémico)
Septicemia
Sobredosis de tóxico
Anafilaxis
Neurógeno (p. ej., lesión de médula espinal)
Endocrino (enfermedad de Addison, mixedema)

- Lesión pulmonar aguda y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, véase cap. 14) con edema pulmonar no cardiógeno, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Estado de choque

Se realiza anamnesis sobre la causa subyacente, incluyendo cardiopatías (coronariopatía, insuficiencia cardiaca, enfermedad pericárdica), fiebre o infección recientes causantes de septicemia, efectos de fármacos (p. ej., exceso de diuréticos o antihipertensivos), trastornos que ocasionaron embolia pulmonar (cap. 133), fuentes potenciales de hemorragia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En el estado de choque hipovolémico o por distribución (séptico), las venas yugulares se encuentran planas; la distensión venosa yugular (JVD) sugiere choque cardiógeno; la JVD en presencia de pulso paradójico (cap. 110) podría reflejar taponamiento cardiaco (cap. 116). Se explora en busca de asimetría de pulsos (disección aórtica, cap. 125). Se valora si hay insuficiencia cardiaca (cap. 124), soplos de estenosis aórtica, insuficiencia aguda (mitral o aórtica), comunicación interventricular. La hipersensibilidad o rebote en el abdomen podrían indicar peritonitis o pancreatitis; los ruidos intestinales agudos sugieren obstrucción intestinal. Se realiza prueba de guayaco en heces para descartar hemorragia de tubo digestivo.

El estado de choque séptico casi siempre se acompaña de fiebre y escalofrío. Es posible que la septicemia no cause fiebre en pacientes ancianos, urémicos o alcohólicos. La lesión cutánea puede sugerir patógenos específicos en el choque séptico: petequias o púrpura (*Neisseria meningitidis o Haemophilus influenzae*), eritema gangrenoso (*Pseudomonas aeruginosa*), eritrodermia generalizada (choque tóxico por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*).

LABORATORIO

Obtener hematocritos, leucocitos, electrolitos. Si hay hemorragia activa, revisar recuento plaquetario, tiempos de protrombina y tromboplastina parcial, detección de coagulación intravascular diseminada, electrolitos. Los gases en sangre arterial casi siempre muestran acidosis metabólica (en el estado de choque séptico, la alcalosis respiratoria precede a la acidosis metabólica). Si se sospecha septicemia se realiza hemocultivo, análisis de orina, tinción de Gram y cultivos de esputo, orina y de otros sitios sospechosos.

Se obtiene electrocardiograma (isquemia miocárdica o arritmia aguda), radiografía torácica (insuficiencia cardiaca congestiva, neumotórax a tensión, disección aórtica, neumonía). El ecocardiograma puede ser útil (taponamiento cardiaco, disfunción ventricular izquierda/derecha, disección aórtica).

Las mediciones de la presión venosa central o de la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCW) pueden ser necesarias para distinguir entre distintas categorías de choque (cuadro 11-2): la

CUADRO 11-2 Características fisiológicas de formas de estado de choque

Tipo de choque	CVP y PCWP	Gasto cardiaco	Resistencia vascular sistémica	Saturación de O_2 en sangre venosa
Hipovolémico	↓	↓	↑	↓
Cardiógeno	↑	↓	↑	↓
Séptico				
Hiperdinámico	↓↑	↑	↓	↑
Hipodinámico	↓↑	↓	↑	↑↓
Traumático	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurógeno	↓	↓	↓	↓
Insuficiencia suprarrenanl	↓	↓	=↓	↓

Abreviaturas: PCWP, presión de anclavamiento en la arteria pulmonar.

PCW promedio <6 mmHg sugiere estado de choque hipovolémico o por distribución; la PCW >20 mmHg sugiere insuficiencia ventricular izquierda. El gasto cardiaco (por termodilución) disminuye en el estado de choque cardiógeno e hipovolémico, y casi siempre aumenta al principio en el estado de choque séptico.

TRATAMIENTO ESTADO DE CHOQUE (FIG. 11-1)

Se orienta a la mejoría rápida de la hipoperfusión hística y el daño respiratorio:

- Mediciones en serie de la presión arterial (de preferencia intraarterial), frecuencia cardiaca, vigilancia ECG continua, gasto urinario, oximetría del pulso, pruebas sanguíneas: hematocritos, electrolitos, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, gases en sangre arterial, pH, calcio, fosfato, lactato, sodio urinario (<20 mmol/L sugiere deficiencia de volumen). Considerar la

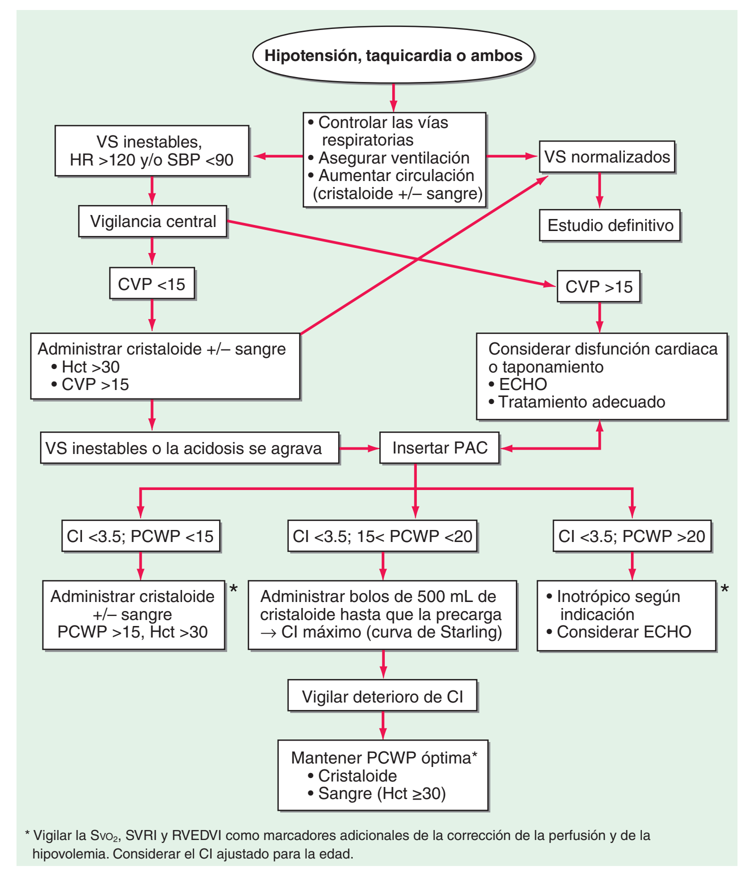


FIGURA 11-1 Algoritmo para la reanimación del paciente en estado de choque. Svo_2, saturación de hemoglobina con O_2 en sangre venosa; SVRI, índice de resistencia vascular sistémica; RVEDVI, índice de volumen ventricular derecho al final de la diástole; CI, índice cardiaco en (L/min)/m^2; CVP, presión venosa central; ECHO, ecocardiograma; Hct, hematócrito; HR, frecuencia cardiaca; PAC, catéter arterial pulmonar; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento en mmHg; SBP, presión sanguínea sistólica; VS, signos vitales.

vigilancia de la CVP, la presión en la arteria pulmonar/PCW en pacientes con hemorragia activa, desplazamiento notable de líquidos o sospecha de disfunción cardiaca en la mayor parte de los pacientes que no requieren vigilancia con catéter pulmonar.

- Colocar sonda de Foley para vigilar el gasto urinario.
- Valorar el estado mental con frecuencia.
- Aumentar la presión arterial sistólica a >100 mmHg: 1) colocar al paciente en posición de Trendelenburg inversa; 2) infusión de volumen IV (bolo de 500 a 1 000 mL), a menos que se sospeche choque cardiógeno (iniciar con solución salina normal, luego sangre entera, dextrano, o concentrado de eritrocitos, si hay anemia); continuar la sustitución de volumen según se requiera para restaurar el volumen vascular.
- Agregar fármacos vasoactivos después de optimizar el volumen intravascular: administrar vasopresores (**cuadro 11-3**) si la resistencia vascular sistémica (SVR) es baja (iniciar con norepinefrina [de preferencia] o dopamina; en casos de hipotensión persistente, agregar fenilefrina o vasopresina).
- Si hay insuficiencia cardiaca congestiva, agregar inotrópicos (casi siempre dobutamina) (cuadro 11-3); el objetivo es mantener el índice cardiaco >2.2 (L/m^2)/min [>4.0(L/m^2)/min en choque séptico].
- Administrar oxígeno al 100%: intubar con ventilación mecánica si la PO_2 es <70 mmHg.
- Si hay acidosis metabólica grave (pH <7.15), administrar $NaHCO_3$.

CUADRO 11-3 Vasopresores usados en estados de choque[a]

Fármaco	Dosis	Notas
Dopamina	1-2 µg/kg por min	Facilita la diuresis
	2-10 µg/kg por min	Efectos inotrópico y cronotrópico positivos; puede aumentar el consumo de O_2 y el aporte de O_2; el uso puede estar limitado por la taquicardia
	10-20 µg/kg por min	Vasoconstricción general (disminuye la perfusión renal)
Norepinefrina	0.5-30 µg/min	Vasoconstrictor potente; efecto inotrópico moderado; se cree que en el choque séptico aumenta el consumo hístico de O_2 y el aporte de O_2; puede elegirse sobre la dopamina en septicemia por su menor efecto cronotrópico; útil en choque cardiógeno con descenso de SVR, pero casi siempre se reserva para hipotensión resistente.
Dobutamina	2-20 µg/kg por min	Sobre todo para choque cardiógeno (cap. 119): inotrópico positivo; carece de actividad vasoconstrictora; más útil cuando sólo hay hipotensión leve y se desea evitar la taquicardia.
Fenilefrina	40-180 µg/min	Vasoconstrictor potente sin efecto inotrópico; puede ser útil en choque por distribución (séptico).
Vasopresina	0.01-0.04 U/min	A veces se usa en choque séptico resistente (por distribución); restaura el tono vascular en estados con deficiencia de vasopresina (p. ej., septicemia).

[a] El isoproterenol no se recomienda en estados de choque por la posibilidad de hipotensión y efectos arritmógenos.
Abreviatura: SVR, resistencia vascular sistémica.

- Identificar y tratar la causa subyacente del choque. En el **capítulo 119** se revisa el choque cardiógeno en infarto miocárdico agudo. La revascularización coronaria urgente puede salvar la vida si hay isquemia persistente.

ESTADO DE CHOQUE SÉPTICO (VÉASE CAP. 11)



Para una revisión más detallada, véase Maier RV: Tratamiento del paciente en estado de choque, cap. 324, p. 1744, y Hochman JS, Ingbar DH: Estado de choque cardiógeno y edema pulmonar, cap. 326, p. 1759, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

12 Septicemia y estado de choque séptico

DEFINICIONES

- *Posible respuesta sistémica dañina*: dos o más elementos de los siguientes:
  - Fiebre (temperatura bucal >38°C) o hipotermia (temperatura bucal <36°C).
  - Taquipnea (>24 respiraciones/min).
  - Taquicardia (>90 latidos/min).
  - Leucocitosis (>12 000/μL), leucopenia (<4 000/μL) o >10% de formas en banda; puede haber una causa no infecciosa.
- *Septicemia (o septicemia grave*): respuesta sistémica nociva (lo que incluye cierto grado de hipofunción orgánica) con una causa microbiana sospechada o demostrada.
- *Estado de choque séptico:* septicemia con hipotensión (presión arterial <90 mmHg o 40 mmHg menor a la presión normal al menos por 1 h, a pesar de la reanimación con líquidos) o necesidad de vasopresores para mantener la presión arterial sistólica ≥90 mmHg o presión arterial media ≥70 mmHg.

ETIOLOGÍA

- Los hemocultivos son positivos en 20 a 40% de los casos de septicemia y en 40 a 70% de los casos de estado de choque séptico.
- Para pacientes infectados en la ICU, las infecciones respiratorias son las más comunes (64%). Los resultados microbiológicos han revelado que 62% de los aislados son bacterias gramnegativas (más a menudo *Pseudomonas* sp. y *Escherichia coli*), 47% son bacterias grampositivas (más a menudo *Staphylococcus aureus*) y 19% son hongos (con mayor frecuencia *Candida* sp., con algunos cultivos polimicrobianos.

EPIDEMIOLOGÍA

- En Estados Unidos, la incidencia de septicemia grave y estado de choque séptico continúa en incremento con >750 000 casos cada año lo que contribuye con >200 000 muertes.
- Las infecciones bacterianas, sobre todo en niños pequeños, son causa importante de muerte en todo el mundo.

- Las tasas de incidencia y mortalidad asociadas con septicemia aumentan con la edad y con la comorbilidad preexistente, con dos tercios de los casos presentándose en pacientes con enfermedades subyacentes importantes.
- El aumento en la incidencia de septicemia se atribuye al envejecimiento de la población, a la mayor sobrevida de pacientes con enfermedades crónicas, a la frecuencia relativamente alta de septicemia en pacientes con sida y a los tratamientos médicos que alteran la respuesta imunitaria hospedador (p. ej., fármacos inmunodepresores, catéteres intravasculares permanentes y dispositivos mecánicos).

FISIOPATOLOGÍA

Respuestas sistémicas y locales del hospedador

- Los hospedadores tienen numerosos receptores de reconocimiento microbiano (p. ej., lipopolisacáridos, lipoproteínas, RNA de doble cadena), desencadenando la liberación de citocinas y otras moléculas inflamatorias que incrementan el flujo sanguíneo y la migración de neutrófilos al sitio infectado, aumentan la permeabilidad vascular local y provocan dolor.
- Muchos mecanismos de control local y sistémico disminuyen las respuestas celulares a moléculas microbianas, incluyendo trombosis intravascular (que evita la diseminación de la infección y la inflamación) y un aumento en las citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4 e IL-10).

Disfunción orgánica y choque

- Se cree que la lesión endotelial vascular generalizada es el principal mecanismo de la disfunción multiorgánica.
- El estado de choque séptico se caracteriza por el compromiso en la liberación de oxígeno a los tejidos seguido de una fase de vasodilatación (disminución en la resistencia vascular periférica a pesar de las concentraciones de catecolaminas vasopresoras).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Hiperventilación que produce alcalosis respiratoria.
- Encefalopatía (desorientación, confusión).
- Acrocianosis, necrosis isquémica de tejidos periféricos (p. ej., dedos) por hipotensión y coagulación intravascular diseminada (DIC).
- Piel: lesiones hemorrágicas, ampollas, celulitis, pústulas. Las lesiones cutáneas pueden sugerir patógenos específicos; por ejemplo, petequias y púrpura *Neisseria meningitidis*, y ectima gangrenoso *Pseudomonas aeruginosa*.
- Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, íleo, ictericia colestásica.

Complicaciones mayores

- *Manifestaciones cardiopulmonares*
  - La discrepancia entre ventilación y perfusión, el aumento de la permeabilidad capilar alveolar, el aumento del contenido pulmonar de agua y la disminución de la distensibilidad pulmonar impiden el intercambio de oxígeno y producen el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (infiltrados pulmonares difusos y progresivos e hipoxemia arterial) en cerca de 50% de los pacientes.
  - Hipotensión: el gasto cardiaco normal o alto y la disminución de la resistencia vascular sistémica permiten distinguir entre choque séptico y choque cardiógeno o hipovolémico.
  - La fracción de eyección está disminuida, pero la dilatación ventricular permite mantener un volumen sistólico normal.
- *Insuficiencia suprarrenal:* puede ser difícil de diagnosticar en pacientes en estado grave.
- *Manifestaciones renales:* oliguria o poliuria, hiperazoemia, proteinuria e insuficiencia renal por necrosis tubular aguda.
- *Manifestaciones neurológicas*: delirio en la fase aguda, polineuropatía con debilidad motora distal en casos de septicemia prolongada. Los sobrevivientes pueden tener alteración cognitiva de larga duración.
- *Inmunodepresión:* los pacientes pueden tener reactivación de HSV, CMV o VZV.

Datos de laboratorio

- *CBC*: leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia.
- *Coagulación*: tiempo de protrombina prolongado, disminución de fibrinógeno, presencia de dímeros D que sugieren DIC. En la DIC, las plaquetas casi siempre disminuyen a <50 000/μL.
- *Propiedades químicas*: acidosis metabólica, aumento del desequilibrio aniónico, incremento en la concentración de lactato.
- *Pruebas de función hepática:* aumento de aminotransferasas hepáticas, hiperbilirrubinemia, hiperazoemia, hipoalbuminemia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo requiere aislamiento del microorganismo en sangre o un sitio de infección local. El cultivo de lesiones cutáneas infectadas ayuda a establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO SEPTICEMIA Y ESTADO DE CHOQUE SÉPTICO

Los pacientes con sospecha de septicemia deben tratarse en forma expedita, si es posible en la hora siguiente a la presentación.

1. Tratamiento antibiótico: véase el **cuadro 12-1**.
2. Retiro o drenaje de la fuente focal de infección.
   a. Retirar catéteres intravasculares permanentes; cambiar sonda de Foley y otros catéteres de drenaje; drenar fuentes locales de infección.
   b. Descartar sinusitis en individuos con intubación nasal.
   c. Imagen de tórax, abdomen, pelvis o ambos para valorar abscesos.
3. Apoyo hemodinámico, respiratorio y metabólico.
   a. Iniciar tratamiento con 1 a 2 L de solución salina normal administrada en 1 a 2 h; se mantiene la presión venosa central en 8 a 12 cmH_2O, el gasto urinario en más de 0.5 mL/kg/h, la presión arterial media >65 mmHg. Agregar tratamiento vasopresor si es necesario.
   b. Si la hipotensión no responde al tratamiento con líquidos, se administra hidrocortisona (50 mg IV cada 6 h). Si se observa mejoría clínica en las primeras 24 a 48 h, la mayoría de los expertos continúan el tratamiento con hidrocortisona por cinco a siete días.
   c. Está indicado mantener la oxigenación con apoyo ventilatorio. Estudios recientes apoyan el uso de volúmenes ventilatorios bajos, en forma típica 6 mL/kg de peso corporal ideal, siempre y cuando la presión de meseta sea ≤30 cmH_2O.
   d. La transfusión de eritrocitos se recomienda cuando la concentración de hemoglobina en sangre disminuye a ≤7 g/100 mL, con el objetivo de una concentración de 9 g/100 mL.
4. Apoyo general: debe administrarse complementación nutricional a pacientes con septicemia prolongada (p. ej., duración >2 a 3 días), con evidencia disponible que sugiere preferentemente una vía de administración enteral. Se administra heparina profiláctica para evitar trombosis venosa profunda si no hay sangrado activo o coagulopatía. Se utiliza insulina a fin de mantener la concentración de glucosa sanguínea por debajo de aproximadamente 180 mg/100 mL.

PRONÓSTICO

En general, 20 a 35% de los pacientes con septicemia grave y 40 a 60% de aquellos en estado de choque séptico muere antes de 30 días, y se producen muertes adicionales en los primeros seis meses. Los sistemas de estratificación pronóstica (p. ej., APACHE II) pueden estimar el riesgo de muerte de septicemia grave.

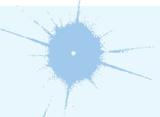
CUADRO 12-1 Tratamiento antimicrobiano inicial para septicemia grave sin causa evidente en adultos con función renal normal

Situación clínica	Regímenes antimicrobianos (tratamiento IV)
Adulto inmunocompetente	Los múltiples regímenes aceptables incluyen 1) piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 a 6 h); 2) Imipenem-cilastatina (0.5 g c/6 h), ertapenem (1 g c/8 h) o meropenem (1 g c/8 h) o 3) cefepima (2 g c/12 h). Si el paciente es alérgico a β lactámicos, administrar ciprofloxacina (400 mg c/12 h) o levofloxacina (500 a 750 mg c/12 h) más clindamicina (600 mg c/8 h). Vancomicina (15 mg/kg c/12 h) se debe añadir a cualquiera de los regímenes anteriores.
Neutropenia (<500 neutrófilos/μL)	Los regímenes terapéuticos incluyen 1) imipenem-cilastatina (0.5 g c/6 h) o meropenem (1 g c/8 h) o cefepima (2 g c/8 h) o 2) piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h) más tobramicina (5 a 7 mg/kg/24 h). Debe añadirse vancomicina (15 mg/kg/12 h) si el paciente tiene catéter vascular a permanencia, ha recibido profilaxia con quinolonas o recibió quimioterapia intensiva que produjo daño de la mucosa; si se sospecha infección por estafilococo; si en la institución hospitalaria existe una elevada incidencia de infecciones por MRSA; o si existe una prevalencia elevada de aislados de MRSA en la comunidad. El tratamiento antimicótico empírico con equinocandinas (caspofungina; dosis de carga de 70 mg y continuar con 50 mg/día), voriconazol (6 mg/kg/12 h por dos dosis y después, 3 mg/kg/12 h) o puede añadirse una preparación lipídica de anfotericina B en pacientes con hipotensión, que han recibido antibióticos de amplio espectro o permanecen febriles después de cinco días de haber iniciado el tratamiento antibacteriano empírico.
Esplenectomía	Deben usarse cefotaxima (2 g c/6 a 8 h) o ceftriaxona (2 g c/12 h). Si la prevalencia local de neumococos resistentes a la cefalosporina es alta, agregar vancomicina. Si el paciente es alérgico a β lactámicos, se utiliza vancomicina (15 mg/kg c/12 h) más uno u otro moxifloxacina (400 mg c/24 h) o levofloxacina (750 mg c/24 h) o aztreonam (2 g c/8 h).
Consumidor de drogas IV	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h).
Sida	Se administra cefepima (2 g c/8 h) o piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h) más tobramicina (5 a 7 mg/kg c/24 h). Si el paciente es alérgico a β lactámicos, debe usarse ciprofloxacina (400 mg c/12 h) o levofloxacina (750 mg c/12 h) más vancomicina (15 mg/kg c/12 h) más tobramicina.

Fuente: Adaptado en parte de DN Gilbert *et al*: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 43rd ed, 2013, Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, VA.
Abreviaturas: MRSA, Staphylococcus aureus resistente a meticilina.

PREVENCIÓN

En Estados Unidos, las infecciones hospitalarias causan la mayor parte de los episodios de septicemia grave y choque séptico. Las medidas para reducir tales infecciones disminuirían la incidencia de septicemia.



Para una revisión más detallada, véase Munford RS: Septicemia y estado de choque séptico, cap. 325, p. 1751, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

13 Edema pulmonar agudo

El desarrollo agudo de edema pulmonar alveolar que pone en peligro la vida a menudo se debe a uno o más de lo siguiente:

1. Aumento de la presión hidrostática en los capilares pulmonares (insuficiencia ventricular izquierda, estenosis mitral).
2. Desencadenantes específicos (cuadro 13-1) que derivan en el edema pulmonar cardiógeno en pacientes con insuficiencia cardiaca previa compensada o sin antecedentes cardiacos.
3. Aumento de permeabilidad de la membrana alveolocapilar (edema pulmonar no cardiógeno). Para conocer las causas frecuentes, véase el cuadro 13-2.

MANIFESTACIONES FÍSICAS

El paciente se ve grave, a menudo diaforético, sentado en posición erguida, taquipneico, puede presentar cianosis. Estertores pulmonares bilaterales, a veces se escucha un tercer ruido cardiaco. Puede ocurrir esputo espumoso y teñido con sangre.

LABORATORIO

Los gases en sangre arterial tempranos muestran disminución de PaO_2 y $PaCO_2$. Con la insuficiencia respiratoria progresiva, aparece hipercapnia con acidemia progresiva. La radiografía torácica muestra redistribución vascular, opacidad difusa en los campos pulmonares con apariencia perihiliar "en mariposa".

TRATAMIENTO EDEMA PULMONAR AGUDO

Es indispensable el tratamiento intensivo inmediato para que el sujeto sobreviva. En caso de edema pulmonar cardiógeno, se realiza, en forma tan simultánea como sea posible, las siguientes medidas:

CUADRO 13-1 Desencadenantes del edema pulmonar agudo

Taquiarritmia o bradiarritmia agudas
Infección, fiebre
Infarto miocárdico agudo
Hipertensión grave
Insuficiencia mitral o aórtica aguda
Aumento del volumen circulante (consumo de sodio, transfusión sanguínea, embarazo)
Aumento de demandas metabólicas (ejercicio, hipertiroidismo)
Embolia pulmonar
Falta de cumplimiento (suspensión súbita) de fármacos para CHF crónica

CUADRO 13-2 Causas frecuentes de edema pulmonar no cardiógeno

Lesión pulmonar directa	
Traumatismo torácico, contusión pulmonar	Neumonía
Aspiración	Toxicidad por oxígeno
Inhalación de humo	Embolia pulmonar, reperfusión
Lesión pulmonar hematógena	
Septicemia	Transfusiones múltiples
Pancreatitis	Uso de drogas intravenosas, como heroína
Traumatismo no torácico	Circulación extracorpórea
Posible lesión pulmonar más aumento de presiones hidrostáticas	
Edema pulmonar de grandes alturas	Edema pulmonar por reexpansión
Edema pulmonar neurógeno	

1. Administración de O_2 al 100% a través de mascarilla para alcanzar un PaO_2 >60 mmHg; si no resulta adecuado, utilizar ventilación con presión positiva a través de mascarilla facial o nasal y si es necesario, proceder a intubación endotraqual.
2. Reducir la precarga:
   a. Posición sentada para disminuir el retorno venoso, si no son hipotensos.
   b. Diurético de asa intravenoso (p. ej., furosemida, inicialmente 0.5 a 1.0 mg/kg); administrar una dosis más baja si el paciente no recibe diuréticos en forma crónica.
   c. Puede administrarse nitroglicerina (sublingual 0.4 mg × 3 c/5 min) seguida de 5 a 20 μg/min IV de ser necesario.
   d. Morfina 2 a 4 mg IV (repetida); valorar con frecuencia en busca de hipotensión o depresión respiratoria; debe contarse con naloxona para revertir los efectos de la morfina en caso necesario.
   e. Valorar la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) si el paciente es hipertenso; o en casos de insuficiencia cardiaca por infarto miocárdico (MI).
   f. Considerar la nesiritida (2 μg/kg en bolo IV seguida de 0.01 μg/kg/min) para síntomas resistentes, no administrarla en MI agudo o choque cardiógeno.
3. Inotrópicos, están indicados en el edema pulmonar cardiógeno y disfunción LV grave: dopamina, dobutamina, milrinona (**cap. 11**).
4. Debe buscarse y tratarse la causa subyacente del edema pulmonar cardiógeno (cuadro 13-1), sobre todo arritmias agudas o infección. Para el edema pulmonar resistente relacionado con isquemia cardiaca persistente, la revascularización coronaria temprana puede salvar la vida. En caso de edema pulmonar no cardiógeno, se identifica y trata la causa (cuadro 13-2).



Para una revisión más detallada, véase Schwartzstein RM: Dyspnea, cap. 47e, p. 277, y Hochman JS, Ingbar D: Estado de choque cardiógeno y edema pulmonar, cap. 326, p. 1759, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

14 Síndrome de dificultad respiratoria aguda

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS) se desarrolla con rapidez y consiste en disnea intensa, infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia; casi siempre causa insuficiencia respiratoria. Los criterios diagnósticos clave del ARDS incluyen 1) infiltrados pulmonares bilaterales difusos en la radiografía de tórax; 2) PaO_2 (presión parcial de oxígeno arterial en mmHg)/FiO_2 (fracción inspirada de oxígeno) ≤200 mmHg, y 3) falta de elevación en la presión auricular izquierda (presión capilar pulmonar de enclavamiento ≤18 mmHg). La lesión pulmonar aguda es un síndrome relacionado, pero más leve, con hipoxemia menos profunda (PaO_2/FiO_2 ≤300 mmHg) que puede transformarse en ARDS. Aunque muchos trastornos médicos y quirúrgicos pueden causar ARDS, la mayor parte de los casos (>80%) se debe a septicemia, neumonía bacteriana, traumatismo, múltiples transfusiones, aspiración de ácido gástrico y sobredosis farmacológica. Las personas con más de un factor predisponente tienen mayor riesgo de sufrir ARDS. Otros factores de riesgo incluyen edad avanzada, alcoholismo crónico, acidosis metabólica y gravedad general de enfermedades importantes.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FISIOPATOLOGÍA

La evolución natural del ARDS tiene tres fases.

1. *Fase exudativa*. Se caracteriza por edema alveolar e inflamación neutrófila, con desarrollo ulterior de membranas hialinas por daño alveolar difuso. El edema alveolar es más prominente en las porciones inferiores de los pulmones; esto causa atelectasias y decremento en la distensibilidad pulmonar. Se producen hipoxemia, taquipnea y disnea progresiva; el aumento del espacio muerto pulmonar también puede causar hipercapnia. A menudo se desarrolla insuficiencia respiratoria durante esta fase. La radiografía torácica revela opacidades alveolares e intersticiales difusas bilaterales. El diagnóstico diferencial es amplio, pero las causas frecuentes que deben considerarse son edema pulmonar cardiógeno, neumonía y hemorragia alveolar. A diferencia del edema pulmonar cardiógeno, la radiografía torácica en el ARDS rara vez muestra cardiomegalia, derrames pleurales o redistribución vascular pulmonar. La duración habitual de la fase exudativa es de incluso siete días y casi siempre comienza 12 a 36 h después de la agresión desencadenante.
2. *Fase proliferativa.* Esta fase puede durar desde unos siete hasta 21 días después de la lesión causante. La mayoría de los pacientes se recupera, pero en algunos hay lesión pulmonar progresiva y datos de fibrosis pulmonar. Incluso entre los individuos que tienen mejoría rápida, la disnea y la hipoxemia a menudo persisten durante esta fase.
3. *Fase fibrótica*. Aunque casi todos los enfermos se recuperan tres a cuatro semanas después de la lesión pulmonar inicial, algunos experimentan fibrosis progresiva, lo que amerita apoyo ventilatorio prolongado y oxígeno complementario. Durante esta fase se observa un incremento en el riesgo de neumotórax, reducciones en la distensibilidad pulmonar e incremento del espacio muerto pulmonar.

TRATAMIENTO ARDS

Los adelantos recientes en el tratamiento subrayan la importancia de la atención intensiva general de los pacientes con ARDS, además de las estrategias ventilatorias protectoras pulmonares. La atención general requiere tratamiento del problema médico o quirúrgico subyacente que originó la lesión pulmonar; reducción al mínimo de las complicaciones yatrógenas; profilaxia de tromboembolia venosa y hemorragia de tubo digestivo; tratamiento rápido de infecciones hospitalarias, y apoyo nutricional adecuado. La figura 14-1 presenta un algoritmo para el tratamiento inicial del ARDS.

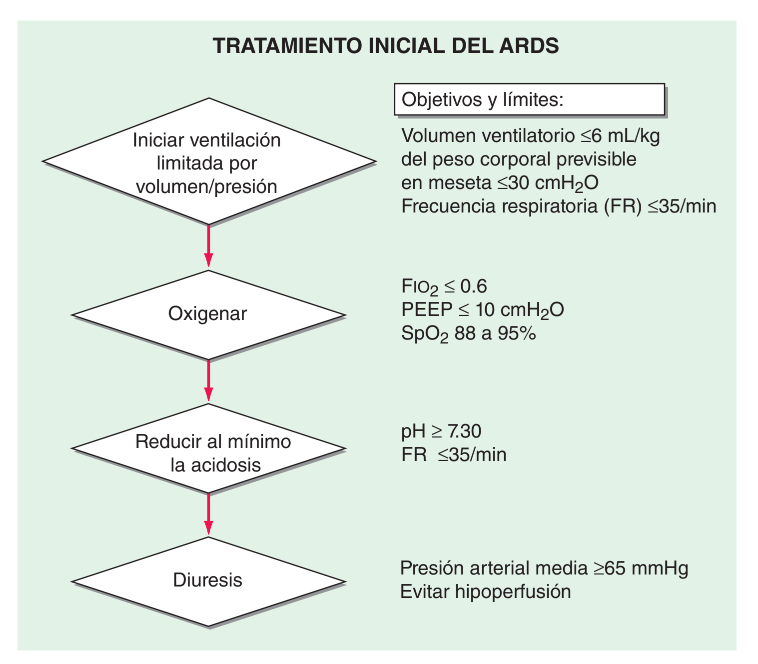


FIGURA 14-1 Algoritmo para el tratamiento inicial del ARDS. Los estudios clínicos han establecido metas terapéuticas basadas en evidencia para una estrategia escalonada en la ventilación mecánica temprana, oxigenación, corrección de acidosis y diuresis de pacientes graves con ARDS. FIO_2, porcentaje inspirado de O_2; PEEP, presión positiva al final de la expiración; SPO_2, saturación de oxihemoglobina arterial medida por oximetría de pulso.

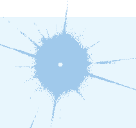
APOYO VENTILATORIO MECÁNICO Por lo general, los individuos con ARDS necesitan apoyo ventilatorio mecánico por hipoxemia y aumento del trabajo respiratorio. Hubo una gran mejoría en el pronóstico del ARDS cuando se identificó que la sobredistensión relacionada con el ventilador mecánico de las unidades pulmonares normales con presión positiva puede ocasionar o exacerbar la lesión pulmonar, lo que agrava el ARDS. Las estrategias ventilatorias recomendadas hoy en día reducen la distensión alveolar, pero mantienen la ventilación hística adecuada.

Ya se demostró de manera clara que los volúmenes corrientes bajos (≤6 mL/kg del peso corporal predicho) reducen la mortalidad en comparación con los volúmenes corrientes más altos (12 mL/kg del peso corporal predicho). En el ARDS puede haber colapso alveolar por acumulación de líquido alveolar e intersticial y pérdida del agente tensioactivo, lo que agrava la hipoxemia. Por tanto, los volúmenes corrientes bajos se combinan con el uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) en niveles que sirven para reducir al mínimo el colapso alveolar y alcanzar la oxigenación adecuada con la FiO_2 más baja. El uso de cifras de PEEP más elevadas de lo necesario para optimizar la oxigenación no ha demostrado reducir la mortalidad por ARDS. Las mediciones de las presiones esofágicas para calcular la presión transpulmonar pueden ayudar a identificar un nivel óptimo de PEEP. Otras técnicas que podrían mejorar la oxigenación y al mismo tiempo reducir la distensión alveolar incluyen prolongación del tiempo inspiratorio en el respirador (ventilación con proporción invertida) y colocación del paciente en decúbito prono. Sin embargo, estas estrategias no tienen un efecto comprobado para reducir la mortalidad por ARDS.

TRATAMIENTOS AUXILIARES En los individuos con ARDS se incrementa la permeabilidad vascular pulmonar, lo que ocasiona edema intersticial y alveolar. Por tanto, sólo deben recibir los líquidos IV necesarios para mantener el gasto cardiaco adecuado y el aporte de oxígeno a los tejidos; esto se valora mediante el gasto urinario, el estado acidobásico y la presión arterial. Un estudio reciente sugirió que el bloqueo neuromuscular con cisatracurio por 48 h podría reducir la mortalidad por ARDS grave. Por ahora no hay datos convincentes que apoyen el uso de glucocorticoides u óxido nítrico en el ARDS.

RESULTADOS

La mortalidad por ARDS ha disminuido con las mejorías en los cuidados intensivos generales y con la introducción de la ventilación con volumen corriente bajo. La mortalidad actual por ARDS es de 26 a 44%; la mayor parte de los decesos se debe a septicemia e insuficiencia orgánica no pulmonar. El riesgo más alto de muerte por ARDS se relaciona con la edad avanzada, la disfunción orgánica preexistente (p. ej., hepatopatía crónica, alcoholismo, inmunodepresión crónica y nefropatía crónica) y la lesión pulmonar directa (p. ej., neumonía, contusión pulmonar y aspiración), en comparación con la lesión pulmonar indirecta (p. ej., septicemia, traumatismo, pancreatitis). La mayoría de los pacientes que sobrevive al ARDS no tiene discapacidad pulmonar significativa a largo plazo.



Para una revisión más detallada, véase Levy BD, Choi AMK: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, cap. 322, p. 1736, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

15 Insuficiencia respiratoria

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La insuficiencia respiratoria se define como el intercambio de gases inadecuado causado por el mal funcionamiento de uno o más componentes del aparato respiratorio.

Hay dos tipos principales de insuficiencia respiratoria: hipoxémica e hipercápnica. La primera se define por la saturación arterial de oxígeno <90% mientras se respira una fracción inspirada de oxígeno. La insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda puede ser resultado de neumonía, edema pulmonar (cardiógeno o no) y hemorragia alveolar. La hipoxemia se produce por discrepancia entre la ventilación y la perfusión, y por cortocircuito intrapulmonar.

La insuficiencia respiratoria hipercápnica se caracteriza por hipoventilación alveolar y acidosis respiratoria. Surge por el descenso en la ventilación por minuto o el aumento del espacio muerto fisiológico. Las enfermedades asociadas con insuficiencia respiratoria hipercápnica incluyen enfermedades neuromusculares (p. ej., miastenia grave), enfermedades que causan disminución del estímulo respiratorio (p. ej., sobredosis de fármacos, presión del tronco del encéfalo) y enfermedades respiratorias asociadas con fatiga de los músculos respiratorios (p. ej., exacerbaciones de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]). En la insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda, la $PaCO_2$ casi siempre es >50 mmHg. En la insuficiencia respiratoria crónica agudizada, como ocurre a menudo en las exacerbaciones de la EPOC, pueden observarse valores de $PaCO_2$

mucho más altos. En la insuficiencia respiratoria crónica agudizada, el grado de acidosis respiratoria, el estado mental y el grado de dificultad respiratoria son mejores indicadores de la necesidad de ventilación mecánica que una $PaCO_2$ específica. Con frecuencia se consideran otros dos tipos de insuficiencia respiratoria: 1) insuficiencia respiratoria perioperatoria relacionada con atelectasias y 2) hipoperfursión de los músculos respiratorios relacionada con estado de choque.

MODOS DE RESPIRACIÓN MECÁNICA

La insuficiencia respiratoria a menudo requiere tratamiento con respirador mecánico para disminuir el trabajo respiratorio y corregir la hipoxemia grave y la acidosis respiratoria. Hay dos clases generales de ventilación mecánica: ventilación sin penetración corporal (NIV) y ventilación mecánica convencional. La NIV administrada a través de puntas nasales ajustadas o de mascarilla facial completa, se utiliza ampliamente en la insuficiencia respiratoria crónica agudizada relacionada con exacerbaciones de EPOC. La NIV con frecuencia involucra una presión positiva prefijada aplicada durante la inspiración y una menor presión aplicada durante la espiración; se asocia con menos complicaciones como neumonía hospitalaria comparada con la respiración mecánica convencional a través de un tubo endotraqueal. Sin embargo, la NIV está contraindicada en el paro cardiopulmonar, encefalopatía grave, hemorragia gastrointestinal grave, inestabilidad hemodinámica, arteriopatía coronaria inestable, cirugía facial o traumatismo, obstrucción de vías respiratorias altas, incapacidad para proteger la vía respiratoria e incapacidad para eliminar secreciones.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda requieren de respiración mecánica convencional a través de una sonda endotraqueal con manguito; el objetivo es optimizar la oxigenación mientras se evita el daño pulmonar inducido por el ventilador. Suelen utilizarse varios modos de ventilación mecánica que se caracterizan por un factor activador (que el respirador percibe para iniciar una respiración ejercida por la máquina), un ciclo (que determina el final de la inspiración) y factores limitantes (valores especificados de operación de parámetros clave que el respirador vigila y no permite que se rebasen). A continuación se describen tres modos de respiración mecánica; en el **cuadro 15-1** se presenta información adicional.

- Respiración de asistencia-control: el factor que activa la respiración producido por el respirador es el esfuerzo inspiratorio del paciente, lo cual da lugar a que se suministre una respiración sincronizada. Si no se detecta ningún esfuerzo en un intervalo predeterminado, la máquina suministra una respiración iniciada por el temporizador. El modo asistencia-control tiene ciclos regulados por volumen, con un volumen respiratorio especificado por el operador. Uno de los factores limitativos es que el operador determina la frecuencia respiratoria mínima; los esfuerzos del paciente pueden originar frecuencias más altas. Otro de los factores restrictivos es el límite de presión en las vías respiratorias, que también ajusta el operador. Como el paciente recibe una respiración con volumen respiratorio completo en cada esfuerzo inspiratorio, la taquipnea por el impulso no respiratorio (como el dolor) puede causar alcalosis respiratoria. En los individuos con obstrucción del flujo del aire (p. ej., asma o EPOC) puede desarrollarse presión positiva al final de la espiración (PEEP).
- Respiración obligatoria intermitente sincronizada (SIMV): igual que con la respiración de asistencia-control, la SIMV tiene ciclos regulados por volumen, con factores restrictivos semejantes. Como ocurre con la asistencia-control, el factor que activa la respiración suministrada por la máquina puede ser el esfuerzo del paciente o un intervalo de tiempo determinado. Sin embargo, si el siguiente esfuerzo inspiratorio del sujeto ocurre antes de que termine el intervalo para otra respiración obligatoria, sólo se permite el esfuerzo respiratorio espontáneo (sin apoyo de la máquina). Por tanto, el número de respiraciones generadas por la máquina está limitado en SIMV, lo que permite a los pacientes ejercitar sus músculos inspiratorios entre las respiraciones asistidas.
- Respiración con apoyo de presión (PSV): este modo de respiración se activa por el esfuerzo inspiratorio del paciente. El ciclo de la PSV está determinado por la velocidad de flujo inspiratorio. Como no se proporciona una frecuencia respiratoria específica, este modo de respiración puede combinarse con SIMV para asegurar que se alcance una frecuencia respiratoria adecuada en caso de depresión respiratoria.

CUADRO 15-1 Características clínicas de los modos usuales de ventilación mecánica

Modo del respirador	Variables independientes (ajustadas por el usuario)	Variables dependientes (vigiladas por el usuario)	Activador/límite del ciclo	Ventajas	Desventajas
ACMV (respiración asistida de modalidad controlada)	FiO_2 Volumen ventilatorio Frecuencia ventilatoria Nivel de PEEP Patrón de flujo inspiratorio Flujo inspiratorio máximo Límite de presión	Presión máxima en vías respiratorias Ventilación por minuto Presión estable Presión media de las vías respiratorias Razón I/E	Paciente/temporizador Límite de presión	Respaldo del temporizador Sincronía paciente-respirador El paciente controla la respiración por minuto	Inútil para la separación gradual Posibilidad de alcalosis respiratoria peligrosa
SIMV (respiración obligatoria intermitente sincronizada)	Las mismas que para ACMV	Las mismas que para ACMV	Igual que para ACMV	El respaldo del temporizador es útil para la separación gradual Alivio natural del tórax	Falta de sincronía potencial
PSV (respiración con apoyo de presión)	FiO_2 Nivel de presión inspiratoria PEEP Límite de presión	Volumen respiratorio Frecuencia respiratoria Respiración por minuto ABG	Flujo inspiratorio Límite de presión	Asegura la sincronía Adecuada para separación gradual	Sin respaldo de temporizador; puede resultar en hipoventilación
NIV (respiración sin penetración corporal	Niveles de presión inspiratoria y espiratoria FiO_2	Tasa de volumen circulante respiratorio Razón I/E Respiración por minuto ABG	Límite de presión del flujo inspiratorio	Control del paciente	Incomodidad y equimosis por la máscara Escapes frecuentes Hipoventilación

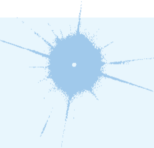
Abreviaturas: I/E, inspiración/espiración; FIO_2, oxígeno inspirado; PEEP, presión positiva al final de la espiración.

En situaciones clínicas específicas pueden ser apropiados otros modos de respiración; por ejemplo, la respiración con presión controlada es útil para regular la presión de las vías respiratorias en pacientes con barotrauma o en el periodo posoperatorio de una cirugía torácica.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON RESPIRACIÓN MECÁNICA

La atención general de los pacientes con respirador mecánico se revisa en el capítulo 4, junto con el retiro gradual de la respiración mecánica. A menudo se utiliza una sonda endotraqueal con manguito para aplicar ventilación con presión positiva con gas acondicionado. Por lo general se recomienda una estrategia de ventilación protegida, que incluya los siguientes elementos: 1) volumen circulante objetivo de casi 6 mL/kg del peso corporal ideal; 2) evitar presiones meseta >30 cmH_20; 3) utilizar la menor fracción de oxígeno inspirado (FiO2) para mantener la saturación de oxígeno arterial ≥90%; y 4) aplicar PEEP para mantener la permeabilidad alveolar mientras se evita la sobredistención. Este método puede ocasionar un grado permisible de hipercapnia. Después de la colocación de una sonda endotraqueal por periodos prolongados, debe considerarse la traqueostomía, principalmente para mejorar la comodidad del paciente, porque se reduce la necesidad de laceración y proporciona un control más seguro de las vías respiratorias. No existe un marco temporal absoluto para la colocación de traqueostomía, pero debe considerarse en los pacientes con probabilidad de requerir apoyo ventilatorio por más de dos semanas.

La respiración mecánica puede causar diversas complicaciones. El barotrauma (la distensión excesiva y el daño al tejido pulmonar) puede ocasionar neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumotórax. La neumonía relacionada con el respirador es una complicación importante de la respiración mecánica; los patógenos frecuentes incluyen *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos, así como *Staphylococcus aureus*.



Para una revisión más detallada, véase Celli BR: Apoyo ventilatorio mecánico, cap. 323, p. 1740; y Kress JP y Hall JB: Valoración del paciente con enfermedad grave, cap. 321, p. 1729, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

16 Confusión, estupor y coma

ESTUDIO DEL PACIENTE
Trastornos de la conciencia

Los trastornos de la conciencia son frecuentes; siempre indican alguna alteración del sistema nervioso. La valoración debe establecer el nivel de conciencia (somnolencia, estupor, coma) o en el contenido de la conciencia (confusión, perseveración, alucinaciones). La *confusión* es la falta de claridad en el pensamiento con falta de atención; el término *delirio* se usa para describir un estado de confusión aguda; *estupor* es un estado en el que se requieren estímulos vigorosos para inducir una respuesta; *coma*, una condición con falta de respuesta. Los pacientes en dichos estados casi siempre se encuentran graves y deben valorarse los factores causales (cuadros 16-1 y 16-2).

CUADRO 16-1 Causas frecuentes del delirio
Toxinas
Fármacos por prescripción, en especial aquellos con propiedades anticolinérgicas, narcóticos y benzodiazepinas
Abuso de drogas: intoxicación por alcohol, abstinencia alcohólica, opioides, éxtasis, LSD, GHB, PCP, cetamina, cocaína, "sales de baño", marihuana y sus formas sintéticas
Tóxicos: inhalantes, monóxido de carbono, etilenglicol, pesticidas
Trastornos metabólicos
Trastornos electrolíticos: hipoglucemia, hiperglucemia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia
Hipotermia e hipertermia
Insuficiencia pulmonar: hipoxemia e hipercapnia
Insuficiencia hepática/encefalopatía hepática
Insuficiencia renal/uremia
Insuficiencia cardiaca
Deficiencias vitamínicas: B_{12}, tiamina, folato, niacina
Deshidratación y desnutrición
Anemia
Infecciones
Infecciones sistémicas: infecciones urinarias, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, septicemia
Infecciones del SNC: meningitis, encefalitis, absceso cerebral
Trastornos endocrinos
Hipertiroidismo, hipotiroidismo
Hiperparatiroidismo
Insuficiencia suprarrenal
Trastornos cerebrales vasculares
Estados de hipoperfusión global
Encefalopatía hipertensiva
Apoplejía isquémica focal y hemorragias: sobre todo lesiones parietales y talámicas del lado no dominante
Trastornos autoinmunitarios
Vasculitis del SNC
Lupus cerebral
Síndromes neurológicos paraneoplásicos
Trastornos relacionados con convulsiones
Estado epiléptico no convulsivo
Convulsiones intermitentes con estados postictales prolongados
Trastornos neoplásicos
Metástasis difusas al cerebro
Gliomatosis cerebral
Meningitis carcinomatosa
Linfoma del SNC
Hospitalización
Delirio terminal al final de la vida

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; GHB, hidroxibutirato γ; LSD, dietilamina del ácido lisérgico; PCP, fenciclidina.

CUADRO 16-2 Valoración por pasos de un paciente con delirio

Valoración inicial
Anamnesis con atención especial a los fármacos (incluidos los disponibles en mostrador y las plantas medicinales)
Exploración física general y examen neurológico
Biometría hemática completa
Panel electrolítico, incluidos calcio, magnesio y fósforo
Pruebas de función hepática, incluida albúmina
Pruebas de función renal
Valoración primaria, que es guiada por la valoración inicial
Detección de infección sistémica
Análisis y cultivo de orina
Radiografía torácica
Hemocultivos
Electrocardiograma
Gases en sangre arterial
Detección toxicológica sérica y urinaria (realizar antes en sujetos jóvenes)
Imágenes cerebrales con MRI, con difusión y gadolinio (de preferencia) o CT
Sospecha de infección del SNC: punción lumbar después de imágenes cerebrales
Sospecha de causa relacionada con convulsiones: electroencefalograma (EEG) (si la sospecha es alta, se realiza de inmediato)
Valoración secundaria, que es guiada por la valoración inicial
Concentraciones de vitaminas: B_{12}, folato, tiamina.
Pruebas endocrinológicas: hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tiroxina libre; cortisol
Amoniaco sérico
Velocidad de eritrosedimentación
Pruebas serológicas para enfermedades autoinmunitarias: ANA, concentraciones de complemento; p-ANCA, c-ANCA, considerar estudios serológicos para enfermedades paraneoplásicas
Pruebas serológicas infecciosas: reagina plasmática rápida; pruebas micóticas y virales si la sospecha es alta; anticuerpo contra VIH
Punción lumbar (si no se ha realizado aún)
MRI cerebral con y sin gadolinio (si no se ha hecho aún)

Abreviaturas: c-ANCA, anticuerpos citoplásmicos contra el citoplasma de neutrófilos; SNC, sistema nervioso central; p-ANCA, anticuerpos citoplásmicos contra la región perinuclear de los neutrófilos.

DELIRIO

El delirio es un diagnóstico clínico que se hace junto al paciente; son necesarios la anamnesis y la exploración física cuidadosos, así como centrarse en las causas frecuentes del delirio, en especial toxinas y trastornos metabólicos. Por lo general, la observación revela el nivel alterado de conciencia o déficit de atención. La atención puede valorarse mediante una prueba sencilla de series de números en la misma cama; se pide al paciente que repita sucesivamente secuencias aleatorias cada vez más largas de números comenzando con dos dígitos seguidos; la repetición de cuatro dígitos o menos casi siempre indica déficit de atención, a menos que haya barreras auditivas o del idioma. El delirio pasa desapercibido en muchos casos, sobre todo en individuos que se encuentran en un estado tranquilo e hipoactivo, además de aquellos en la ICU.

Una estrategia rentable para valorar el delirio consiste en dejar que la anamnesis y la exploración física guíen las pruebas. No hay un algoritmo individual que se adapte a todos los pacientes por la gran cantidad de causas potenciales; en el cuadro 16-2 se presenta un método por pasos.

El tratamiento inicia con la corrección del factor desencadenante subyacente (p. ej., los pacientes con infecciones deben recibir los antibióticos apropiados y la corrección prudente de los trastornos electrolíticos). Algunos métodos relativamente sencillos de atención de apoyo pueden ser muy eficaces, como la reorientación frecuente por parte del personal; conservación de los ciclos de sueño y vigilia, y el intento para simular el ambiente doméstico en lo posible. Las restricciones químicas exacerban el delirio y sólo deben usarse cuando sea necesario para proteger al paciente o al personal contra posibles lesiones; por lo general, se eligen los antipsicóticos en dosis bajas.

COMA (CUADRO 16-3)

El estado de coma exige atención inmediata, el médico debe aplicar una estrategia organizada. Casi todos los casos de coma tienen su origen en una variedad de anomalías bilaterales de los hemisferios cerebrales o en la disminución de la actividad del sistema reticular activador del tronco encefálico.

Anamnesis

Debe obtenerse información de un testigo o de un miembro de la familia con respecto al uso de insulina, narcóticos, anticoagulantes, otros fármacos de prescripción, intento suicida, traumatismos recientes, cefalea, epilepsia, enfermedades graves y síntomas previos. El antecedente de cefalea súbita seguida de pérdida de la conciencia sugiere hemorragia intracraneal; el precedente de vértigo, náusea, diplopía, ataxia y trastornos sensitivos en la mitad del cuerpo sugieren insuficiencia circulatoria basilar; el dolor torácico, las palpitaciones y el desmayo permiten suponer una causa cardiovascular.

Valoración inmediata

Deben atenderse los problemas respiratorios y cardiovasculares agudos antes de la valoración neurológica. Se valoran los signos vitales y se inicia el apoyo apropiado. Se administra tiamina, glucosa y naloxona si no hay una causa aparente inmediata del coma. Se extrae sangre para medición de glucosa, electrolitos, calcio, así como pruebas de función renal (nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina) y hepática (amoniaco, transaminasas). Además, se busca la presencia de alcohol y otras toxinas, y se realizan cultivos sanguíneos si se sospecha infección. La medición de gases en sangre arterial es útil en pacientes con neumopatía y trastornos acidobásicos. La fiebre, en especial con exantema petequial, sugiere meningitis. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es esencial para el diagnóstico de meningitis y encefalitis; la punción lumbar no debe posponerse si existe la posibilidad de meningitis; se realiza antes una CT para descartar una masa. Puede iniciarse antibioticoterapia empírica y glucocorticoides para meningitis hasta contar con los resultados del LCR. La fiebre con piel seca sugiere choque de calor o intoxicación con anticolinérgicos. La hipotermia indica mixedema, intoxicación, septicemia, exposición o hipoglucemia. La hipertensión pronunciada surge cuando se incrementa la presión intracraneal (ICP) y cuando hay encefalopatía hipertensiva.

Exploración neurológica

Hay que centrarse en establecer el mejor nivel de funcionamiento del paciente y en descubrir signos que permitan un diagnóstico específico. Se valora la mejor función motora y sensitiva del paciente comatoso mediante la valoración de respuestas reflejas ante estímulos nocivos; se registra cualquier respuesta asimétrica, lo cual sugiere una lesión focal. El mioclono multifocal indica la probabilidad de un trastorno metabólico, las sacudidas intermitentes podrían ser el único signo de una convulsión.

Respuesta

Se aplican estímulos de intensidad creciente para valorar el grado de respuesta y cualquier asimetría en la función sensitiva o motora. Las respuestas motoras pueden ser intencionales o reflejas. La flexión espontánea de los codos con extensión de las piernas, llamada *respuesta de descorticación*, acompaña al daño grave del hemisferio contralateral, arriba del mesencéfalo. La rotación interna de los brazos con extensión de los codos, muñecas y piernas, llamada *respuesta de descerebración*, sugiere daño mesencefálico o diencefálico. Estos reflejos posturales se presentan en estados encefalopáticos profundos.

CUADRO 16-3 Diagnóstico diferencial del coma

1. Enfermedades que no causan signos neurológicos focales o de lateralización, casi siempre con funciones normales del tronco encefálico; la CT y el contenido celular del LCR son normales.
   a. Intoxicaciones; alcohol, sedantes, opioides, etc.
   b. Trastornos metabólicos; anoxia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, acidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, hipoglucemia, uremia, coma hepático, hipercapnia, crisis de Addison, hipotiroidismo, hipertiroidismo, deficiencia nutricional profunda.
   c. Infecciones sistémicas graves: neumonía, septicemia, fiebre tifoidea, paludismo, síndrome de Waterhouse-Friderichsen.
   d. Estado de choque por cualquier causa.
   e. Estados posconvulsivos, estado epiléptico, estado epiléptico no convulsivo.
   f. Encefalopatía hipertensiva, eclampsia.
   g. Hipertermia grave, hipotermia.
   h. Concusión.
   i. Hidrocefalias agudas.
2. Enfermedades que causan irritación meníngea con o sin fiebre, y con exceso de leucocitos o eritrocitos en el LCR, casi siempre sin signos cerebrales focales o de lateralización, ni signos del tronco encefálico; la CT o MRI no muestran una tumoración.
   a. Hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma, malformación arteriovenosa, traumatismos
   b. Meningitis bacteriana aguda.
   c. Encefalitis viral.
   d. Diversas: embolia grasa, embolia de colesterol, meningitis carcinomatosa y linfomatosa, etc.
3. Enfermedades que causan signos focales del tronco encefálico o cerebrales de lateralización, con o sin cambios en el LCR; la CT y MRI son anormales.
   a. Hemorragia hemisférica (ganglionar basal, talámica) o infarto (territorio grande de la arteria cerebral media) con compresión secundaria del tronco encefálico.
   b. Infarto del tronco encefálico por trombosis o embolia de la arteria basilar.
   c. Absceso cerebral, empiema subdural.
   d. Hemorragia epidural y subdural, contusión cerebral.
   e. Tumor cerebral con edema circundante.
   f. Hemorragia e infarto cerebelares y pontinos.
   g. Lesión cerebral traumática diseminada.
   h. Coma metabólico (véase antes) con daño focal preexistente.
   i. Diversos: trombosis venosa, encefalitis por herpes simple, embolia cerebral múltiple por endocarditis bacteriana, leucoencefalitis hemorrágica aguda, encefalomielitis aguda diseminada (posinfecciosa), púrpura trombocitopénica trombótica, vasculitis cerebral, gliomatosis cerebral, apoplejía hipofisaria, linfoma intravascular, etc.

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo.

Signos pupilares

En los pacientes comatosos, las pupilas simétricas, redondas y reactivas descartan el daño mesencefálico como causa y sugieren alguna anormalidad metabólica. Las pupilas diminutas se observan en la sobredosis de narcóticos (excepto meperidina, que produce pupilas de tamaño mediano), daño en la protuberancia anular, hidrocefalia o hemorragia talámica. La respuesta a la naloxona y la presencia de movimientos oculares reflejos (casi siempre intactos en la sobredosis farmacológica) permiten distinguir estos casos. La respuesta deficiente de una sola pupila grande, a menudo ovalada, se debe a lesiones en el mesencéfalo o compresión del tercer nervio craneal, como ocurre en la hernia transtentorial. La midriasis bilateral sin respuesta indica daño grave del mesencéfalo, sobredosis de anticolinérgico o traumatismo ocular.

Movimientos oculares

Se examinan los movimientos oculares espontáneos y reflejos. La divergencia horizontal intermitente es frecuente en la somnolencia. Los movimientos horizontales, lentos, de un lado a otro sugieren disfunción de ambos hemisferios. La desviación ocular conjugada a un lado indica daño pontino en el lado contrario o una lesión en el lóbulo frontal del mismo lado ("los ojos miran hacia la lesión hemisférica y al lado contrario de la lesión del tronco encefálico"). La aducción de un ojo en reposo con incapacidad para mover el ojo en sentido lateral indica parálisis del nervio abductor (VI par), frecuente en el incremento de la presión intracraneal y en el daño pontino. El ojo con midriasis sin respuesta a menudo se mantiene en abducción en reposo y no puede aducirse del todo por disfunción del tercer nervio, como ocurre en la hernia transtentorial. La separación vertical de los ejes oculares (desviación oblicua) sucede en las lesiones pontinas o cerebelares. La maniobra de ojos de muñeca (reflejo oculocefálico) y los movimientos oculares inducidos por frío y calor permiten diagnosticar parálisis de la mirada o de nervios craneales en los pacientes que no mueven los ojos en forma intencional. Para valorar la maniobra de ojos de muñeca se observan los movimientos oculares en respuesta a la rotación lateral de la cabeza (no debe hacerse en individuos con posible lesión cervical); el movimiento conjugado completo de los ojos ocurre en la disfunción de ambos hemisferios. En los pacientes con función intacta del tronco encefálico, la elevación de la cabeza a 60° sobre el plano horizontal y la irrigación del conducto auditivo externo con agua fría produce desviación tónica de la mirada al lado del oído irrigado ("prueba térmica fría"). En los pacientes conscientes causa nistagmo, vértigo y vómito.

Patrones respiratorios

La respiración de Cheyne-Stokes (periódica) ocurre en la disfunción de ambos hemisferios y es frecuente en las encefalopatías metabólicas. Los patrones respiratorios compuestos por jadeos y otros patrones respiratorios anormales indican daño en la parte inferior del tronco encefálico; estos individuos casi siempre requieren intubación y asistencia ventilatoria.

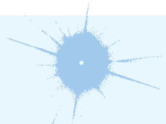
Exploración radiológica

Las lesiones que causan incremento de la presión intracraneal alteran la conciencia. La CT o las imágenes por resonancia magnética (MRI) del cerebro a menudo son anormales en el coma, pero es posible que no sean diagnósticas; el tratamiento adecuado no debe posponerse mientras se espera la CT o la MRI. Los pacientes con alteración de la conciencia por presión intracraneal alta pueden deteriorarse con rapidez; es necesaria la CT urgente para confirmar la presencia de alguna masa y guiar la descompresión quirúrgica. En algunos pacientes con hemorragia subaracnoidea la CT es normal; por tanto, el diagnóstico depende de la historia clínica combinada con la presencia de eritrocitos o xantocromía en el líquido cefalorraquídeo. A veces son necesarias la CT, la MRI o la angiografía convencional para confirmar un accidente vascular cerebral basilar como causa del coma en individuos con signos del tronco encefálico. El EEG es útil en los estados inducidos por fármacos o alteraciones metabólicas, pero rara vez es diagnóstico, salvo en el coma por convulsiones o encefalitis herpética.

MUERTE CEREBRAL

Se produce por el cese total de la función cerebral mientras se mantiene la función somática por medios artificiales y el corazón continúa el bombeo. Desde la perspectiva legal y ética, equivale a la muerte cardiorrespiratoria.

El enfermo no responde a ninguna forma de estimulación (destrucción cortical diseminada), no existen reflejos del tronco encefálico (daño global del tronco encefálico) y la apnea es completa (destrucción del bulbo raquídeo). La demostración de la apnea requiere que la PCO_2 sea lo bastante alta para estimular la respiración, al tiempo que se mantienen la PO_2 y la presión arterial. El EEG es isoeléctrico con ganancia alta. No es necesaria la ausencia de reflejos tendinosos profundos porque es posible que la médula espinal funcione. Debe tenerse especial cuidado en descartar toxicidad farmacológica e hipotermia antes de hacer el diagnóstico de muerte cerebral. El diagnóstico sólo se establece si el estado persiste por cierto periodo acordado, casi siempre seis a 24 horas.



Para una revisión más detallada, véase Josephson SA, Miller BL: Confusión y delirio, cap. 34, p. 166 y Ropper AH: Coma, cap. 328, p. 1771, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

17 Apoplejía

Inicio súbito de una deficiencia neurológica por un mecanismo vascular: 85% es de origen isquémico; en 15% de los casos se trata de hemorragias primarias [subaracnoidea (cap. 18) e intraparenquimatosa]. Un déficit isquémico que se relaciona con rapidez, sin evidencia radiológica de infarto se conoce como *isquemia cerebral transitoria* (TIA); a menudo se utilizan 24 horas como punto de referencia entre TIA y apoplejía, aunque la mayor parte de los casos de TIA tiene duración de cinco a 15 min. La apoplejía es la causa principal de discapacidad neurológica en adultos; ocurren 200 000 muertes cada año en Estados Unidos. Es mucho lo que puede hacerse para reducir la morbilidad y mortalidad mediante la prevención e intervención urgente.

FISIOPATOLOGÍA

La apoplejía isquémica casi siempre se debe a la oclusión embólica de vasos cerebrales importantes; la fuente del émbolo puede ser el corazón, el cayado aórtico u otras lesiones arteriales, como las arterias carótidas. Las lesiones isquémicas profundas pequeñas casi siempre se relacionan con afección intrínseca de pequeños vasos (apoplejías lagunares). Las apoplejías de flujo bajo suceden cuando hay estenosis proximal grave con colaterales insuficientes que son puestos a prueba por episodios de hipotensión sistémica. Por lo general, las hemorragias se deben a rotura de aneurismas o vasos pequeños dentro del tejido cerebral. La recuperación de una apoplejía depende de los vasos colaterales, la presión arterial, así como del sitio específico y el mecanismo de oclusión vascular. Si el flujo sanguíneo se restaura antes que haya muerte celular significativa, es probable que el paciente tenga sólo síntomas transitorios, o sea una TIA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Apoplejía isquémica

En los episodios isquémicos es típico el inicio súbito y espectacular de síntomas neurológicos focales. Es posible que los pacientes no busquen ayuda por sí mismos porque rara vez tienen dolor y podrían perder la apreciación de que algo malo les ocurre (*anosagnosia*). Los síntomas reflejan el territorio vascular afectado (cuadro 17-1). La ceguera monocular transitoria (amaurosis fugaz) es una forma particular de TIA causada por isquemia retiniana; los pacientes describen una sombra que desciende sobre el campo visual.

CUADRO 17-1 Localización anatómica de la apoplejía

Signos y síntomas
Hemisferio cerebral, cara lateral (arteria cerebral media)
Hemiparesia
Deficiencia sensitiva en la mitad del cuerpo
Afasia motora (de Broca): habla vacilante con dificultad para articular; se conserva la comprensión
Afasia central (de Wernicke): anomia, comprensión deficiente, habla en jerga
Negligencia unilateral, apraxias
Hemianopsia o cuadrantopía homónima
Preferencia de la mirada, ojos desviados al lado de la lesión
Hemisferio cerebral, cara medial (arteria cerebral anterior)
Parálisis del pie y la pierna sin paresia del brazo
Pérdida sensitiva cortical en la pierna
Reflejos de prensión y succión
Incontinencia urinaria
Apraxia de la marcha
Hemisferio cerebral, cara posterior (arteria cerebral posterior)
Hemianopsia homónima
Ceguera cortical
Deficiencia de memoria
Pérdida sensitiva densa, dolor espontáneo, disestesias, coreoatetosis
Tronco encefálico, Mesencéfalo (arteria cerebral posterior)
Parálisis de tercer par craneal y hemiplejía contralateral
Parálisis o paresia del movimiento ocular vertical
Nistagmo de convergencia, desorientación
Tronco encefálico, unión de protuberancia y bulbo (arteria basilar)
Parálisis facial
Paresia para abducción ocular
Paresia de la mirada conjugada
Deficiencia sensitiva hemifacial
Síndrome de Horner
Disminución de sensibilidad al dolor y la temperatura en la mitad del cuerpo (con o sin afección de la cara)
Ataxia
Tronco encefálico, parte lateral del bulbo (arteria vertebral)
Vértigo, nistagmo
Síndrome de Horner (miosis, ptosis, disminución de transpiración)
Ataxia, cae al lado de la lesión
Alteración sensitiva al dolor y temperatura en la mitad del cuerpo, con o sin afección de la cara

Síndromes lagunares (apoplejías de vasos pequeños)

Los más frecuentes son los siguientes.

- Hemiparesia motora pura de la cara, brazo y pierna (cápsula interna o protuberancia anular)
- Apoplejía sensitiva pura (tálamo ventral)
- Hemiparesia atáxica (protuberancia anular o cápsula interna)
- Disartria, mano torpe (protuberancia o rodilla de la cápsula interna)

CUADRO 17-2 Causas de hemorragia intracraneal

Causa	Localización	Comentarios
Traumatismo cefálico	Intraparenquimatosa: lóbulos frontales, porción anterior de los lóbulos temporales; subaracnoidea; extraaxil (subdural, epidural)	Lesión por golpe y contragolpe durante desaceleración cerebral
Hemorragia hipertensiva	Putamen, globo pálido, tálamo, hemisferio cerebelar, protuberancia anular	La hipertensión crónica produce hemorragia en pequeños vasos (~30-100 μm) en estas regiones
Transformación de infarto isquémico previo	Ganglio basal, regiones subcorticales, lobular	Ocurre en 1 a 6% de las apoplejías isquémicas con predilección por grandes infartos hemisféricos
Tumor cerebral metastásico	Lobular	Pulmonar, coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renales, tiroideo, mixoma auricular
Coagulopatía	Cualquiera	Riesgo de expansión continua del hematoma
Fármaco	Lobular, subaracnoidea	Cocaína, anfetamina
Malformación arteriovenosa	Lobular, intraventricular, subaracnoidea	El riesgo es de 2 a 3% por año para hemorragia si previamente no ocurrió rotura
Aneurisma	Subaracnoidea, parénquima, rara vez subdural	Formas micótica y no micótica de aneurismas
Angiopatía amiloide	Lobular	Enfermedad degenerativa de vasos intracraneales; relacionada con demencia, rara en pacientes <60 años
Angioma cavernoso	Parénquima	Múltiples angiomas cavernosos vinculados con mutaciones en genes *KRIT1*, *CCM2* y *PDCD10*
Fístula arteriovenosa dural	Lobular, subaracnoidea	Causa hemorragia por hipertensión venosa
Telangiectasias capilares	Casi siempre tronco encefálico	Causa rara de hemorragia

Hemorragia intracraneal

En algunos casos con incremento de la presión intracraneal (ICP) ocurren vómito y somnolencia y es común la cefalea. Muchas veces, los signos y síntomas no se limitan a un solo territorio vascular. Las causas son diversas, pero la más frecuente es la hipertensión (cuadro 17-2). Las hemorragias hipertensivas casi siempre ocurren en las localizaciones siguientes:

- Putamen: hemiparesia contralateral comúnmente con hemianopsia homónima
- Tálamo: hemiparesia con deficiencia sensitiva prominente
- Protuberancia anular: cuadriplejía, pupilas “diminutas”, movimientos oculares horizontales anormales
- Cerebelo: cefalea, vómito, ataxia de la marcha

Una deficiencia neurológica que avanza de manera implacable durante 30 a 90 min sugiere hemorragia intracerebral.

TRATAMIENTO APOPLEJÍA

En la figura 17-1 se indican los principios terapéuticos. Es necesario distinguir la apoplejía de los posibles cuadros que la simulan, como convulsiones, migraña, tumores y trastornos metabólicos.

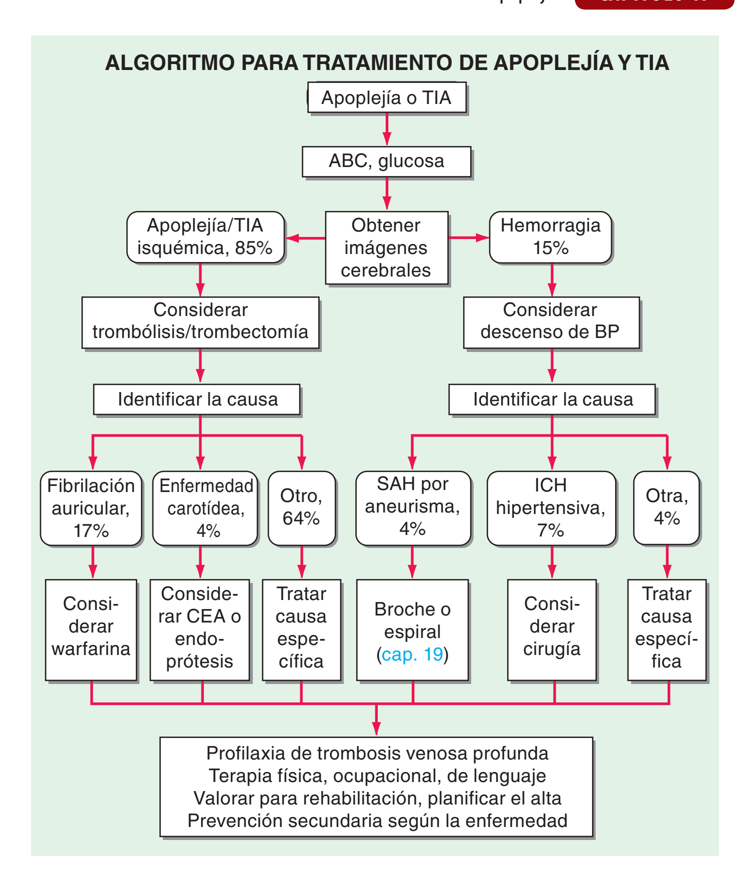


FIGURA 17-1 Tratamiento médico de la apoplejía y TIA. Los *cuadros redondeados* son diagnósticos; los *rectángulos* son intervenciones. Los números son porcentajes de apoplejía en general. ABC, vías respiratorias, respiración, circulación; BP, presión arterial; CEA, endarterectomía carotídea; ICH, hemorragia intracerebral; SAH, hemorragia subaracnoidea; TIA, isquemia cerebral transitoria.

- Ecografía. Después de la estabilización inicial, es necesaria una tomografía computarizada (CT) sin contraste de la cabeza para diferenciar la apoplejía isquémica de la hemorrágica. En las apoplejías isquémicas grandes, las anomalías en la CT casi siempre son evidentes en las primeras horas, pero los infartos pequeños a veces son difíciles de visualizar con esta técnica. La angiografía por CT o por MRI y la perfusión ayudan a revelar oclusiones vasculares. La MRI con difusión es muy sensible para identificar fenómenos isquémicos, incluso minutos después de su inicio.

APOPLEJÍA ISQUÉMICA AGUDA Los tratamientos diseñados para corregir o reducir el infarto hístico incluyen: 1) tratamiento médico, 2) trombólisis intravenosa, 3) revascularización endovascular, 4) fármacos antiagregantes plaquetarios, 5) anticoagulación y 6) neuroprotección.

APOYO MÉDICO Optimizar la perfusión en la zona de penumbra isquémica que rodea al infarto.

- La presión arterial nunca debe reducirse en forma precipitada (exacerba la isquemia subyacente), sólo en las situaciones más extremas debe disminuirse en forma gradual (p. ej.,

hipertensión maligna con presión >220/120 mmHg, o si se planea trombólisis, presión arterial >185/110 mmHg).

- El volumen intravascular debe mantenerse con líquidos isotónicos, ya que la restricción de volumen rara vez es útil. A veces es necesario el tratamiento osmótico con manitol para controlar el edema en grandes infartos, pero debe reponerse el volumen isotónico para evitar la hipovolemia.
- En el infarto (o hemorragia) cerebelar puede haber deterioro rápido por compresión del tronco encefálico e hidrocefalia, lo que requiere intervención quirúrgica.

TROMBÓLISIS INTRAVENOSA

- En algunas deficiencias isquémicas con menos de 3 h de duración, sin hemorragia según los criterios de CT, es conveniente el tratamiento trombolítico con activador hístico del plasminógeno recombinante por vía intravenosa (cuadro 17-3).
- Con base en datos recientes, la rtPA IV se utiliza en algunos centros para déficit de 3 a 4.5 h de duración, pero aún no está aprobada para esta ventana en Estados Unidos.

CUADRO 17-3 Administración de activador hístico de plasminógeno recombinante (RTPA) intravenoso para apoplejía isquémica aguda[a]

Indicación	Contraindicación
Diagnóstico clínico de apoplejía	Presión arterial sostenida >185/110 mmHg a pesar de tratamiento
Tiempo entre el inicio de síntomas y la administración del fármaco ≤4.5 h[b]	Plaquetas <100 000; hematocrito <25%; glucosa <50 o >400 mg/100 mL
CT sin hemorragia ni edema en >1/3 del territorio de la arteria cerebral media	Uso de heparina antes de 48 h y PTT prolongado o INR aumentado
Edad ≥18 años	Mejoría rápida de síntomas
Consentimiento del paciente o sustituto	Apoplejía previa o lesión cefálica en los tres meses previos; hemorragia intracraneal previa
	Cirugía mayor en los 14 días previos
	Síntomas de AVC menor
	Hemorragia de tubo digestivo en los 21 días previos
	Infarto miocárdico reciente
	Coma o estupor
Administración de rtPA	
Acceso intravenoso con dos catéteres IV periféricos (evitar catéter arterial o central)	
Revisar elegibilidad para rtPA	
Administrar 0.9 mg/kg IV (máximo 90 mg), con 10% de la dosis total en bolo, seguido del resto en 1 h	
Vigilancia frecuente de presión arterial con manguito	
Sin otro tratamiento antitrombótico en 24 h	
En caso de que empeore el estado neurológico o no pueda controlarse la presión arterial, detener infusión, administrar crioprecipitado y repetir en forma urgente la imagen cerebral.	
Evitar sondeo uretral por ≥2 h	

[a] Consúltese en el envase de la activasa (activador hístico de plasminógeno) la lista completa de contraindicaciones y las dosis.
[b] Dependiendo del país, la administración IV de la rtPA puede aprobarse hasta por 4.5 h con restricciones adicionales.
Abreviaturas: INR, índice internacional normalizado; rtPA, activador hístico del plasminógeno, recombinante; PTT, tiempo de tromboplastina parcial.

REVASCULARIZACIÓN ENDOVASCULAR

- Apoplejía isquémica por oclusión de grandes vasos intracraneales ocasiona tasas elevadas de morbilidad y mortalidad; los pacientes con tales oclusiones podrían beneficiarse de embolectomía (<6 h de duración) realizada al momento de una angiografía cerebral urgente en centros especializados. La angiografía por CT se utiliza más a menudo como parte de los protocolos iniciales de imagen para identificar con rapidez a estos pacientes.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

- El ácido acetilsalicílico (hasta 325 mg/día) es seguro y conlleva un beneficio pequeño, pero definitivo, en la apoplejía isquémica aguda.

ANTICOAGULACIÓN

- Los estudios no apoyan el uso de heparina ni otros anticoagulantes en pacientes graves con apoplejía aguda.

PROTECCIÓN NEUROLÓGICA

- La hipotermia es eficaz en el estado de coma después del paro cardiaco, pero no se ha demostrado beneficio de su uso en pacientes con apoplejía. Otros fármacos neuroprotectores no muestran beneficio en estudios en seres humanos, a pesar de los datos alentadores en animales.

CENTROS DE REHABILITACIÓN PARA APOPLEJÍA

- El cuidado del paciente en unidades integrales de apoplejía seguido de servicios de rehabilitación mejora el desenlace neurológico y disminuye la mortalidad.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL AGUDA

- La CT sin medio de contraste de la cabeza confirma el diagnóstico.
- Debe identificarse y corregirse en forma rápida cualquier coagulopatía.
- Cerca de 35 a 45% de los pacientes muere en el primer mes; el pronóstico depende del volumen y la localización del hematoma.
- A los individuos con estupor o en coma casi siempre se les administra tratamiento provisional para aumento de la presión intracraneal. A veces es necesario el tratamiento para el edema y el efecto de masa con medicamentos osmóticos; los glucocorticoides no son útiles.
- Debe obtenerse consulta neuroquirúrgica para posible evacuación urgente de un hematoma cerebelar; en otras localizaciones, los datos no apoyan la intervención quirúrgica.

VALORACIÓN: IDENTIFICACIÓN DE LA CAUSA DE LA APOPLEJÍA

Aunque el tratamiento inicial de la apoplejía isquémica aguda o de la TIA no depende de la causa, es necesario identificar la etiología para disminuir el riesgo de recurrencia (cuadro 17-4). Debe prestarse atención especial a la fibrilación auricular y la aterosclerosis carotídea, ya que existen estrategias comprobadas de prevención secundaria para estas causas. Cerca de 30% de las apoplejías permanece sin explicación pese a la valoración extensa.

La valoración clínica debe centrarse en el sistema vascular periférico y cervical. Los estudios habituales incluyen radiografía torácica, ECG, análisis de orina, biometría hemática y plaquetas, electrolitos, glucosa, velocidad de eritrosedimentación, perfil de lípidos, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y pruebas serológicas para sífilis. Si se sospecha un estado hipercoagulable, están indicados más estudios de coagulación.

Las imágenes para valoración incluyen MRI cerebral (en comparación con CT, es más sensible para infartos pequeños en la corteza y el tronco encefálico); angiografía por resonancia magnética o CT (valorar permeabilidad de los vasos intracraneales, carótidas y vasos vertebrales extracraneales); pruebas carotídeas sin penetración corporal (estudios "dobles", combinar ecografía del vaso con estudio

CUADRO 17-4 Causas de apoplejía isquémica

Causas frecuentes	Causas poco comunes
Trombosis	Trastornos hipercoagulables
Apoplejía lagunar (vaso pequeño)	Deficiencia de proteína C[a]
Trombosis de vaso grande	Deficiencia de proteína S[a]
Deshidratación	Deficiencia de antitrombina III[a]
Oclusión embólica	Síndrome antifosfolípido
Arteria-arteria	Mutación de factor V Leidena[a]
Bifurcación carotídea	Mutación de protrombina G20210[a]
Cayado aórtico	Neoplasia maligna sistémica
Disección arterial	Anemia drepanocítica
Cardioembólica	Talasemia β
Fibrilación auricular	Policitemia vera
Trombo mural	Lupus eritematoso sistémico
Infarto miocárdico	Homocisteinemia
Miocardiopatía dilatada	Púrpura trombocitopénica trombótica
Lesiones valvulares	Coagulación intravascular diseminada
Estenosis mitral	Disproteinemias[a]
Válvula mecánica	Síndrome nefrótico[a]
Endocarditis bacteriana	Enfermedad intestinal inflamatoria[a]
Émbolo paradójico	Anticonceptivos orales
Comunicación interauricular	Trombosis del seno venoso[b]
Agujero oval persistente	Displasia fibromuscular
Aneurisma interauricular	Vasculitis
Contraste ecográfico espontáneo	Vasculitis sistémica (PAN, granulomatosis con poliangitis [Wegener], de Takayasu, arteritis de células gigantes)
Fármacos estimulantes: cocaína, anfetamina	Vasculitis primaria del SNC
	Meningitis (sífilis, tuberculosis, micosis, bacteriana, zoster)
	Vasculopatía no inflamatoria
	Síndrome de vasoconstricción reversible
	Enfermedad de Fabry
	Linfoma angiocéntrico
	Cardiógenas
	Calcificación de válvula mitral
	Mixoma auricular
	Tumor intracardiaco
	Endocarditis caquéctica
	Endocarditis de Libman-Sacks
	Vasoespasmo por hemorragia subaracnoidea
	Enfermedad de Moyamoya
	Eclampsia

[a] Causa sobre todo trombosis del seno venoso.
[b] Puede relacionarse con cualquier estado hipercoagulable.
Abreviaturas: PAN, poliarteritis nodosa.

Doppler de las características del flujo sanguíneo), o angiografía cerebral ("prueba de referencia" para la valoración de enfermedad vascular intracraneal y extracraneal). Cuando se sospecha un origen cardiógeno, está indicada la realización de ecocardiograma cardiaco con atención a los cortocircuitos de derecha a izquierda y la telemetría cardiaca hospitalaria así como la vigilancia cardiaca a largo plazo.

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA APOPLEJÍA

Factores de riesgo

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta las arterias de todo el cuerpo. Muchos factores influyen en el riesgo de apoplejía y TIA, como hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y antecedente familiar (cuadro 17-5). Los factores de riesgo cardioembólico incluyen fibrilación auricular, infarto miocárdico, cardiopatía valvular y miocardiopatía. La hipertensión y diabetes también son factores de riesgo específicos para apoplejía lagunar y hemorragia intraparenquimatosa. El tabaquismo es un factor de riesgo importante para todos los mecanismos vasculares de apoplejía. *La identificación de factores de riesgo modificables y las intervenciones profilácticas para disminuir el riesgo tal vez conformen la mejor estrategia para las apoplejías en general.*

Antiagregantes plaquetarios

Estos fármacos previenen los episodios aterotrombóticos, incluidos TIA y apoplejía, porque inhiben la formación de agregados plaquetarios intraarteriales. El ácido acetilsalicílico (50 a 325 mg/día) inhibe al tromboxano A_2, una prostaglandina que agrega las plaquetas y causa vasoconstricción. El ácido acetilsalicílico, el clopidogrel (que antagoniza el receptor de difosfato de adenosina

CUADRO 17-5 Recomendaciones para el uso crónico de antitrombóticos para diversas enfermedades cardiacas

Enfermedad	Recomendación
Fibrilación auricular no valvular	Calcular la calificación CHADS2[a]
• Calificación CHADS2 0	Ácido acetilsalicílico o no administrar antitrombóticos
• Calificación CHADS2 1	Ácido acetilsalicílico o bien, OAC
• Calificación CHADS2 >1	OAC
Valvulopatía mitral reumática	
• Con fibrilación auricular, antecedente de embolia o trombos en la orejuela auricular o diámetro de la aurícula izquierda >55 mm	OAC
• Embolización o coágulo en la orejuela auricular pese al tratamiento con OAC	OAC más ácido acetilsalicílico
Prolapso de la válvula mitral	
• Asintomática	Sin tratamiento
• Con apoplejía o TIA criptógena	Ácido acetilsalicílico
• Fibrilación auricular	OAC
Calcificación del anillo mitral	
• Sin fibrilación auricular pero con embolización sistémica o bien apoplejía o TIA criptógena	Ácido acetilsalicílico
• Embolización recurrente pese al tratamiento con ácido acetilsalicílico	OAC
• Con fibrilación auricular	OAC
Calcificación de la válvula aórtica	
• Asintomática	Sin tratamiento
• Apoplejía o TIA criptógenas	Ácido acetilsalicílico
Ateroma móvil en el arco aórtico	
• Apoplejía o TIA criptógenas	Ácido acetilsalicílico o bien, OAC

(*continúa*)

CUADRO 17-5 Recomendaciones para el uso crónico de antitrombóticos para diversas enfermedades cardiacas (*Continuación*)

Enfermedad	Recomendación
Agujero oval permeable	
• Apoplejía o TIA isquémica criptógena	Ácido acetilsalicílico
• Indicación para OAC (trombosis venosa profunda o estados de hipercoagulabilidad)	OAC
Válvula cardiaca mecánica	
• Posición aórtica, con válvula bivalva o disco oscilante Medtronic Hall con aurícula izquierda de tamaño normal y ritmo sinusal	VKA INR 2.5, intervalo de 2 a 3
• Disco oscilante en posición mitral o válvula bivalva	VKA INR 3.0, intervalo: 2.5 a 3.5
• Posición aórtica o mitral, infarto miocárdico apical anterior o auriculomegalia izquierda	VKA INR 3.0, intervalo: 2.5 a 3.5
• Posición aórtica o mitral, con fibrilación auricular o estados de hipercoagulabilidad o bien, baja fracción de expulsión o enfermedad vascular aterosclerótica	Ácido acetilsalicílico más VKA INR 3.0, intervalo de 2.5 a 3.5
• Embolización sistémica pese a alcanzar un INR ideal	Añadir ácido acetilsalicílico, incrementar el INR o ambos; la cifra ideal era de 2.5, la cual se incrementó a 3.0, con intervalo de 2.5 a 3.5; la cifra ideal previa era de 3.0 pero se incrementó a 3.5, con intervalo de 3 a 4
Válvula bioprotésica	
• Sin otra indicación para tratamiento con VKA	Ácido acetilsalicílico
Endocarditis infecciosa	Evitar fármacos antitrombóticos
Endocarditis trombótica no bacteriana	
• Con embolización sistémica	Dosis plenas de heparina no fraccionada o administración subcutánea de LMWH

[a] La calificación CHADS2 se calcula de la siguiente forma: un punto por edad > 75 años, un punto por hipertensión, un punto por insuficiencia cardiaca congestiva, un punto por diabetes y dos por apoplejía o TIA; la suma de los puntos representa el valor total de CHADS2.
Nota: la dosis de ácido acetilsalicílico es de 50 a 325 mg por día; la INR ideal para OAC se encuentra entre 2 y 3 a menos que se especifique otra cosa.
Abreviaturas: INR, razón internacional normalizada; LMWH, heparina de bajo peso molecular; OAC, anticoagulantes orales (VKA, inhibidor de trombina, inhibidores de factor Xa de administración oral); TIA, isquemia cerebral transitoria; VKA, antagonistas de la vitamina K.
Bibliografía: modificado de DE Singer *et al. Chest* 135:546S, 2008; DN Salem *et al. Chest* 133:593S, 2008.

plaquetaria) y la combinación de ácido acetilsalicílico más dipiridamol de liberación prolongada (que inhibe la captación plaquetaria de adenosina) son los fármacos antiagregantes plaquetarios utilizados más a menudo. En general, los antiagregantes plaquetarios reducen las nuevas apoplejías en 25 a 30%. Todo paciente que haya experimentado una apoplejía o TIA aterotrombótica y no tenga contraindicaciones, debe tomar un antiagregante plaquetario en forma regular porque el riesgo anual promedio de sufrir otra apoplejía es de ocho a 10%. La elección de ácido acetilsalicílico, clopidogrel o dipiridamol más ácido acetilsalicílico debe sopesar el hecho de que los últimos son más eficaces que el ácido acetilsalicílico pero el costo es mayor.

Apoplejía embólica

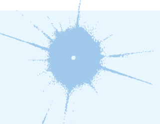
En pacientes con fibrilación auricular y apoplejía, los anticoagulantes suelen ser el tratamiento preferido.

Tratamiento anticoagulante para apoplejía no cardiógena

Los datos no apoyan el uso de warfarina a largo plazo para evitar la apoplejía aterotrombótica en caso de enfermedad vascular cerebral intracraneal o extracraneal.

Revascularización carotídea

La endarterectomía carotídea beneficia a muchos individuos con *estenosis carotídea sintomática* grave (>70%); la disminución del riesgo relativo es cercana a 65%. Sin embargo, si el índice de apoplejía perioperatoria es >6% para cualquier cirujano, el beneficio se pierde. La endoprótesis endovascular es una opción de urgencia; persiste la controversia sobre quién debe recibir una endoprótesis o someterse a endarterectomía. Los resultados quirúrgicos en personas con estenosis carotídea asintomática son menos consistentes; en este grupo casi siempre se recomienda el tratamiento médico para disminuir los factores de riesgo de aterosclerosis más fármacos antiagregantes plaquetarios.



Para una revisión más detallada, véase Smith WS, Johnston SC, Hemphill JC III: Enfermedades cerebrovasculares, cap. 446, p. 2559, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

18 Hemorragia subaracnoidea

La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea (SAH) es la rotura de un aneurisma intracraneal (sacular), salvo por el traumatismo craneoencefálico; otras causas incluyen hemorragia por una malformación vascular (malformación arteriovenosa o fístula dural arteriovenosa), y extensión de una hemorragia intracerebral primaria hacia el espacio subaracnoideo. En Estados Unidos, alrededor de 2% de la población tiene aneurismas, y cada año ocurren 25 000 a 30 000 casos de rotura de aneurismas con SAH; el riesgo de rotura para aneurismas que miden <10 mm es 0.1% por año; para aneurismas no rotos, el riesgo de morbilidad quirúrgica supera por mucho el porcentaje.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Cefalea súbita, intensa, a menudo con pérdida transitoria de la conciencia al inicio; con frecuencia hay vómito. La hemorragia puede dañar el tejido cerebral adyacente y causar deficiencias neurológicas focales. La parálisis progresiva del tercer par craneal, casi siempre con afectación pupilar, junto con la cefalea sugiere aneurisma en la arteria comunicante posterior. Además de las presentaciones drásticas, los aneurismas pueden sufrir roturas pequeñas con fuga de sangre hacia el espacio subaracnoideo (hemorragias centinela). Las manifestaciones clínicas iniciales de SAH pueden graduarse con escalas establecidas (cuadro 18-1); el pronóstico empeora conforme aumenta el grado.

VALORACIÓN INICIAL

- La CT sin medio de contraste es el estudio inicial de elección y casi siempre demuestra la hemorragia si se obtiene antes de 72 h. La punción lumbar es necesaria para confirmar la sospecha de SAH si la CT no muestra datos diagnósticos; la xantocromía del líquido cefalorraquídeo se observa seis a 12 h después de la rotura y dura una a cuatro semanas.
- La angiografía cerebral es necesaria para localizar y definir los detalles anatómicos del aneurisma y establecer si existen otros aneurismas no rotos. La angiografía debe hacerse lo antes posible después de establecer el diagnóstico de SAH.
- En ocasiones el electrocardiograma revela cambios en el segmento ST y en la onda T similares a los de la isquemia cardiaca; causados por las catecolaminas circulantes y la descarga excesiva de neuronas simpáticas. Algunas veces se presenta miocardiopatía reversible que produce choque o insuficiencia cardiaca congestiva.

CUADRO 18-1 Escalas para gradación de la hemorragia subaracnoidea

Grado	Escala de Hunt-Hess	Escala de World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)
1	Cefalea leve, estado mental normal, sin hallazgos de pares craneales o motores	Calificación en la GCS[a] 15, sin deficiencias motoras
2	Cefalea intensa, estado mental normal, puede haber déficit de par craneal	GCS 13 a 14, sin deficiencias motoras
3	Somnoliento, confundido, puede haber déficit de par craneal o motor levet	GCS 13 a 14, con deficiencias motoras
4	Estupor, déficit motor moderado a grave, puede haber postura refleja intermitente	GCS 7 a 12, con o sin deficiencias motoras
5	Coma, postura refleja o flacidez	GCS 3 a 6, con o sin deficiencias motoras

[a] Escala de coma de Glasgow: véase cuadro 19-2.
Abreviaturas: WFNS, *World Federation of Neurosurgical Societies.*

- Deben hacerse pruebas de coagulación y obtenerse el recuento plaquetario, con corrección rápida si se documenta la SAH.

TRATAMIENTO HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

REPARACIÓN DE ANEURISMA

- La reparación temprana del aneurisma evita la rotura.
- El *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) demostró mejores resultados con tratamiento endovascular que con cirugía. Sin embargo, la morfología de algunos aneurismas es incompatible con el tratamiento endovascular, por lo que la cirugía aún es una opción terapéutica importante para algunos pacientes.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO

- Vigilancia estrecha de los electrolitos séricos y de la osmolalidad; a menudo ocurre hiponatremia ("pérdida de sal cerebral") varios días después de la SAH; puede usarse sal oral complementaria más solución salina normal intravenosa o solución salina hipertónica para contrarrestar las pérdidas renales.
- Los anticonvulsivos pueden iniciarse hasta que se trata el aneurisma, aunque la mayoría de los expertos reserva estos fármacos para los individuos que convulsionan.
- La presión arterial debe controlarse con cuidado, al tiempo que se conserva el flujo sanguíneo cerebral, para disminuir el riesgo de rotura hasta que se repare el aneurisma.
- Todos los pacientes deben usar medias de compresión neumática para evitar la embolia pulmonar; la heparina no fraccionada subcutánea para profilaxia de la trombosis venosa profunda puede iniciarse de inmediato después del tratamiento endovascular y en los días siguientes a la craneotomía y colocación quirúrgica de grapas vasculares.

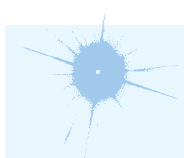
HIDROCEFALIA

- La hidrocefalia grave a veces amerita colocación urgente de un catéter ventricular para drenaje externo del líquido cefalorraquídeo; algunos enfermos requieren una derivación permanente.
- El deterioro del paciente con SAH en las primeras horas o días obliga a repetir la CT a fin de valorar el tamaño del ventrículo.

VASOESPASMO

- La principal causa de muerte y morbilidad después de la rotura inicial; puede aparecer cuatro a 14 días después de la hemorragia inicial, ocasionando isquemia focal y apoplejía.

- El tratamiento con el antagonista de los conductos del calcio, nimodipina (60 mg c/4 h VO) mejora el pronóstico, tal vez porque previene la lesión isquémica y no por reducir el riesgo de vasoespasmo.
- La perfusión cerebral mejora en el vasoespasmo sintomático si se incrementa la presión arterial media con vasopresores, como fenilefrina o norepinefrina; el volumen intravascular puede expandirse con solución cristaloide, lo que aumenta el gasto cardiaco y reduce la viscosidad sanguínea al disminuir el hematocrito. Este tratamiento conocido como "triple H" (hipertensión, hemodilución e hipervolemia) es muy común.
- Si el vasoespasmo sintomático persiste a pesar del tratamiento no quirúrgico óptimo, pueden ser eficaces los vasodilatadores intraarteriales y la angioplastia de los vasos cerebrales.



Para una revisión más detallada, véase Hemphill JC III y Smith WS y Gress DR: Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea. cap. 330, p. 1777, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

19 Aumento de la presión intracraneal y traumatismo craneoencefálico

AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

Se puede agregar un volumen limitado de tejido, sangre, líquido cefalorraquídeo o edema adicionales al contenido intracraneal sin que se incremente la presión intracraneal (ICP). El deterioro clínico o la muerte pueden aparecer después de aumentos de la ICP que desvíen el contenido intracraneal, distorsionen los centros vitales en el tronco encefálico o alteren la perfusión cerebral. La presión de perfusión cerebral (CPP), definida como la presión arterial media (MAP) menos la ICP, es la fuerza que impulsa la circulación en los lechos capilares del cerebro. El descenso de la CPP es un mecanismo fundamental de la lesión cerebral isquémica secundaria y constituye una urgencia que amerita atención inmediata. En general, la ICP debe mantenerse <20 mmHg y la CPP debe conservarse en ≥60 mmHg.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ICP puede aumentar en una gran variedad de trastornos, como traumatismo craneoencefálico, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea (SAH) con hidrocefalia e insuficiencia hepática fulminante.

Los síntomas de aumento de la ICP incluyen somnolencia, cefalea (en particular, dolor constante que se agrava al despertar), náusea, vómito, diplopía y visión borrosa. Con frecuencia hay papiledema y parálisis del sexto par craneal. Si no se controla, puede haber hipoperfusión cerebral, dilatación pupilar, coma, deficiencias neurológicas focales, posturas anormales, respiración alterada, hipertensión sistémica y bradicardia.

Las masas que aumentan la ICP también distorsionan la anatomía del mesencéfalo y el diencéfalo, lo que causa estupor y coma. La masa empuja el tejido cerebral contra estructuras intracraneales

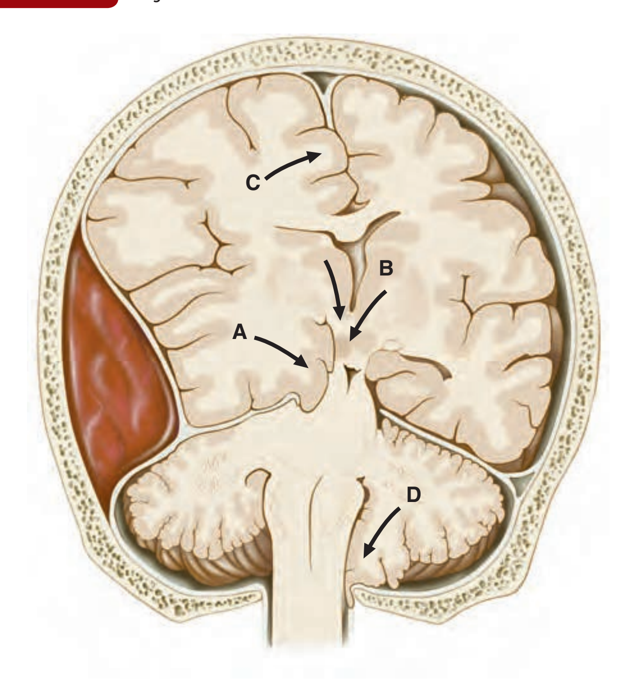


FIGURA 19-1 Tipos de hernia cerebral. **A,** transtentorial; **B,** central; **C,** a través de la hoz; **D,** a través del agujero magno.

fijas y hacia espacios que no ocupa en condiciones normales. Las masas en la fosa posterior, que al principio pueden causar ataxia, rigidez cervical y náusea, son en especial peligrosas porque pueden comprimir las estructuras vitales del tronco encefálico y causar hidrocefalia obstructiva.

Los síndromes por hernia (fig. 19-1) incluyen los siguientes:

- *Transtentorial:* la parte medial del lóbulo temporal se desplaza por la tienda del cerebelo, lo que comprime al tercer nervio craneal y empuja al pedúnculo cerebral contra la tienda, lo que causa midriasis ipsolateral, hemiparesia contralateral y compresión de la arteria cerebral posterior.
- *Central:* desplazamiento inferior del tálamo por la tienda del cerebelo; los signos iniciales son miosis y somnolencia.
- *A través de la hoz:* el giro del cíngulo se desplaza bajo la hoz en la línea media, lo que causa compresión de la arteria cerebral anterior.
- *A través del agujero magno:* las amígdalas cerebelares se desplazan al agujero magno, lo que produce compresión del bulbo y paro respiratorio.

TRATAMIENTO AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

- Diversas intervenciones pueden disminuir la ICP, y lo ideal es que se elija el tratamiento con base en el mecanismo subyacente que produjo el incremento de la ICP (cuadro 19-1).
- Con hidrocefalia, la principal causa del aumento de la ICP es la obstrucción al drenaje del líquido cefalorraquídeo (LCR); en este caso, es probable que el drenaje ventricular del LCR sea suficiente.

CUADRO 19-1 Pasos para el tratamiento del aumento de la presión intracraneal[a]

Insertar un monitor de ICP (ventriculostomía o dispositivo intraparenquimatoso);

Objetivos generales: mantener la ICP <20 mmHg y la CPP ≥60 mmHg. Para ICP >20 a 25 mmHg por >5 min:

1. Elevar la cabecera de la cama; posición medial de la cabeza
2. Drenaje de LCR a través de una ventriculostomía (si está colocada)
3. Tratamiento osmótico: manitol 25 a 100 g c/4 h según se requiera (mantener osmolalidad sérica <320 mosmol) o solución salina hipertónica (30 mL, bolo de NaCl 23.4%)
4. Glucocorticoides: dexametasona 4 mg c/6 h para edema angiógeno por tumor, absceso (evitar glucocorticoides en traumatismo craneoencefálico, apoplejía isquémica y hemorrágica)
5. Sedación (p. ej., morfina, propofol o midazolam); agregar parálisis neuromuscular si es necesario (el paciente requiere intubación endotraqueal y ventilación mecánica en ese momento, si no antes)
6. Hiperventilación hasta alcanzar cifras de $PaCO_2$ de 30 a 35 mmHg (uso a corto plazo o evitar este paso)
7. Tratamiento presor: fenilefrina, dopamina o norepinefrina para mantener MAP adecuada a fin de asegurar CPP ≥60 mmHg (mantener normovolemia para reducir al mínimo los efectos sistémicos adversos de los fármacos presores). Puede ajustarse la CPP ideal en pacientes individuales con base en el estado de autorregulación.
8. Considerar tratamientos de segunda línea para la hipertensión intracraneal resistente al tratamiento
   a. Craniectomía descompresiva
   b. Dosis alta de barbitúricos (“coma barbitúrico”)
   c. Hipotermia a 33°C

[a] Durante todo el algoritmo terapéutico de la ICP, se considera la posibilidad de repetir la CT cefálica para identificar tumoraciones susceptibles de evacuación quirúrgica. Puede modificarse el orden de los pasos con base en el tratamiento dirigido a la causa específica de la hipertensión intracraneal.
Abreviaturas: CPP, presión de perfusión cerebral; LCR, líquido cefalorraquídeo; MAP, presión arterial media; $PaCO_2$, presión parcial arterial de dióxido de carbono.

- Si el edema citotóxico es el causante, como en el traumatismo craneoencefálico o en la apoplejía, el primer paso es el uso de diuréticos osmóticos como el manitol o la solución salina hipertónica.
- El aumento de la ICP puede producir isquemia del tejido; la vasodilatación consecuente conduce a un ciclo de agravación de la isquemia. Aunque resulta paradójico, la administración de vasopresores para aumentar la presión arterial media en realidad puede reducir la ICP porque aumenta la perfusión; por tanto, la hipertensión debe tratarse con cuidado, o no tratarse.
- Se restringe el consumo de agua libre.
- Se debe tratar la fiebre en forma enérgica.
- Es mejor usar la hiperventilación sólo por periodos cortos hasta que pueda instituirse un tratamiento definitivo.
- La vigilancia de la ICP es un recurso importante para guiar las decisiones médicas y quirúrgicas en algunos pacientes con edema cerebral (**fig. 19-2**).

Después de la estabilización y el inicio de los tratamientos mencionados, se realiza CT (o MRI, si es factible) para definir la causa del aumento de la presión intracraneal. Puede ser necesaria la intervención quirúrgica urgente para descomprimir el contenido intracraneal en la apoplejía con edema cerebral, un tumor accesible por medios quirúrgicos y las hemorragias subdural o epidural.

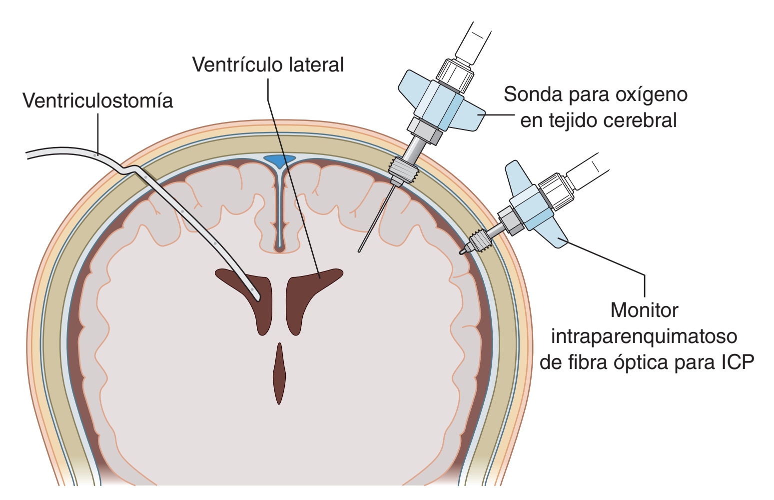


FIGURA 19-2 Vigilancia de la presión intracraneal y del oxígeno del tejido cerebral. Una ventriculostomía permite drenar el líquido cefalorraquídeo para tratar el aumento de la ICP. Los monitores de fibra óptica para vigilar la ICP y la oxigenación del tejido cerebral casi siempre se fijan con una tuerca craneal parecida a un tornillo. Pueden colocarse sondas para vigilar el flujo sanguíneo cerebral y microdiálisis (no se muestran) en forma similar a la sonda de oxigenación del tejido cerebral.

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

En Estados Unidos ocurren casi 10 millones de lesiones cada año; alrededor de 20% de éstas son lo bastante graves para causar daño cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El traumatismo craneoencefálico puede causar pérdida inmediata del estado de conciencia. Las alteraciones prolongadas de la conciencia pueden ser consecuencia de hematomas parenquimatosos, subdurales o epidurales, o del desgarro difuso de axones en la materia blanca. El término “concusión” se aplica a todos los cambios cognitivos y de la percepción que experimenta el individuo después de un traumatismo cefálico, ya sea que haya existido o no pérdida de la conciencia.

Debe sospecharse fractura craneal en individuos con rinorrea de LCR, hemotímpano y equimosis periorbitaria o mastoidea. La escala de coma de Glasgow (cuadro 19-2) es útil para clasificar la gravedad del daño cerebral.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Lesión craneoencefálica

El personal médico debe conocer:

- La lesión de la médula espinal a menudo acompaña a la lesión craneoencefálica y debe tenerse cuidado de evitar la compresión de la médula espinal a causa de la inestabilidad de la columna vertebral.
- La intoxicación es un acompañante frecuente de la lesión craneoencefálica traumática; cuando es apropiado, deben hacerse pruebas para drogas y alcohol.
- Las lesiones sistémicas acompañantes, como roturas de órganos abdominales, pueden causar colapso vascular o daño respiratorio que requieren atención inmediata.

Concusión menor El individuo con una lesión craneoencefálica menor que permanece alerta y atento después de un periodo breve de inconciencia (<1 min) puede sufrir cefalea, mareo,

CUADRO 19-2 Escala de coma de Glasgow para traumatismo craneoencefálico

Abre los ojos (E)		**Respuesta verbal (V)**	
Espontánea	4	Orientada	5
A la voz alta	3	Confusa, desorientada	4
Al dolor	2	Palabras inapropiadas	3
Ninguna	1	Sonidos incomprensibles	2
		Ninguna	1
Mejor respuesta motora (M)			
Obedece órdenes	6		
Localiza	5		
Se retira (flexión)	4		
Postura de flexión anormal	3		
Postura de extensión	2		
Ninguna	1		

Nota: El valor de coma = E + M + V. Los pacientes con valores de tres o cuatro tienen un 85% de probabilidad de morir o permanecer en estado vegetativo, mientras que los valores >11 indican sólo 5 a 10% de posibilidad de muerte o estado vegetativo y 85% de probabilidad de discapacidad moderada o de una buena recuperación. Los valores intermedios se correlacionan con cambios proporcionales de recuperación.

desmayo, náusea y un solo episodio de vómito, dificultad para concentrarse o visión un poco borrosa. Por lo general, estos pacientes sufrieron una concusión y se espera que tengan un breve periodo de amnesia.

Dos estudios señalaron que la edad avanzada, dos o más episodios de vómito, más de 30 min de amnesia retrógrada o la amnesia anterógrada persistente, convulsiones y el uso simultáneo de drogas o la intoxicación por alcohol son indicadores sensibles (pero inespecíficos) de hemorragia intracraneal que justifican la realización de estudios de CT. Podría ser apropiado ser más liberal para obtener CT de cráneo en niños, aunque debe tomarse en consideración el riesgo de la radiación.

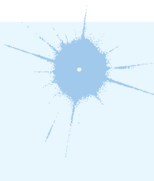
En ausencia de datos adecuados, el sentido común en casos de concusión por actividades deportivas, consisten en retirar al individuo del campo de juego de inmediato y evitar los deportes de contacto por varios días después de una lesión leve y por periodos más prolongados si hubo lesiones más graves o si hubo síntomas neurológicos prolongados como cefalea y dificultad para concentrarse.

Lesión de gravedad intermedia Los individuos que no se encuentran en estado de coma, pero presentan confusión persistente, cambios de comportamiento, estado de alerta inferior al normal, mareo extremo o signos neurológicos focales como hemiparesia, deben hospitalizarse y someterse a CT a la brevedad. Por lo general, se encuentra una contusión cerebral o un hematoma subdural. Los pacientes con lesión craneoencefálica intermedia requieren observación médica para detectar aumento de somnolencia, disfunción respiratoria y dilatación pupilar u otros cambios en el examen neurológico. El deterioro de la atención, la función intelectual, la espontaneidad y la memoria tiende a revertirse y regresar a la normalidad semanas o meses después de la lesión, aunque algunas deficiencias cognitivas pueden ser persistentes.

Lesión grave Los enfermos en coma desde el inicio requieren atención neurológica inmediata y, a menudo, reanimación. Después de la intubación (con cuidado para no deformar la columna vertebral), se valoran la intensidad del coma, el tamaño y la reactividad pupilares, los movimientos de las extremidades y las respuestas de Babinski. En cuanto las funciones vitales lo permitan y se hayan obtenido radiografías de la columna cervical y una CT, el paciente debe trasladarse a la unidad de cuidados intensivos.

Es posible que la CT sea normal en individuos comatosos con lesiones de cizallamiento de la materia blanca cerebral.

El hallazgo de un hematoma epidural o subdural, o de una hemorragia intracerebral grande amerita cirugía pronta para descompresión en los pacientes que pueden salvarse. La medición de la ICP con catéter ventricular o dispositivos de fibra óptica a fin de guiar el tratamiento ha sido un método favorecido en muchas unidades médicas, pero que no se acompaña de mejores resultados. Se ha recomendado el uso profiláctico de anticonvulsivos, pero existen pocos datos que apoyen esta conducta.



Para una revisión más detallada, véase Hemphill JC III, Smith WS, Gress DR: Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea, cap. 330, p. 1777; Ropper AH: Conmoción y otras lesiones craneoencefálicas, cap. 457e; y Ropper AH: Coma, cap. 328, p. 1771 en *Harrison, Principios de medicina interna,* 19a ed.

20 Compresión de la médula espinal

ESTUDIO DEL PACIENTE
Lesión de la médula espinal

Los síntomas iniciales, dolor focal en cuello o espalda, pueden evolucionar por días a semanas. Luego aparecen varias combinaciones de parestesias, pérdidas sensitivas, debilidad motora y trastornos de esfínteres que evolucionan en horas o varios días. Las lesiones parciales implican daño selectivo de uno o más haces y es probable que se limiten a un lado de la médula. En casos graves o súbitos puede haber arreflexia que refleja sección de la médula espinal, pero la hiperreflexia aparece en días a semanas. Con lesiones torácicas es factible que haya un nivel sensitivo al dolor en el tronco, lo que indica la localización en la médula en un dermatoma determinado.

En cualquier paciente que se presenta con síntomas de médula espinal, la prioridad es excluir compresión tratable por una masa. Es más probable que la enfermedad compresiva vaya precedida por signos de advertencia del cuello o dolor de espalda, trastornos vesicales y síntomas sensitivos previos al desarrollo de la debilidad. Es más probable que las causas no compresivas causen mielopatía sin síntomas previos.

El procedimiento diagnóstico inicial consiste en obtener MRI con gadolinio, centradas en el nivel de sospecha clínica (la mielografía por CT puede ser útil en individuos con contraindicaciones para MRI). A veces es conveniente obtener una imagen de toda la columna para buscar otras lesiones asintomáticas. A diferencia de un tumor, las causas infecciosas a menudo cruzan el espacio del disco intervertebral y afectan los cuerpos vertebrales adyacentes.

COMPRESIÓN NEOPLÁSICA DE LA MÉDULA ESPINAL

Ocurre en 3 a 5% de los pacientes con cáncer, el tumor epidural puede ser el inicio de la manifestación de malignidad. La mayor parte de los tumores son de origen epidural, ocasionados por metástasis a las vértebras adyacentes.

Casi cualquier tumor maligno puede producir metástasis a la columna vertebral; los más frecuentes son los de mama, pulmones, próstata, riñones, linfoma y discrasia de células plasmáticas. La médula torácica es la que se afecta más a menudo; las excepciones son los tumores prostáticos y ováricos, que afectan más los segmentos lumbar y sacro por diseminación a través de las venas en el espacio epidural anterior. Está indicada la MRI urgente cuando se sospecha el diagnóstico; hasta en 40% de los pacientes con compresión medular neoplásica en cierto nivel se descubre daño epidural asintomático en otro sitio, por lo que deben obtenerse imágenes de toda la columna.

Las radiografías simples no permiten establecer el diagnóstico de lesiones vertebrales metastásicas en 15 a 20% de los casos.

TRATAMIENTO COMPRESIÓN NEOPLÁSICA DE LA MÉDULA ESPINAL

- Glucocorticoides para reducir el edema (dexametasona, hasta 40 mg al día) pueden administrarse antes del estudio de imagen si la sospecha clínica es alta, y se continúan en dosis más baja hasta que se complete la radioterapia (casi siempre 3 000 cGy aplicadas en 15 fracciones diarias).
- Debe considerarse la cirugía temprana, ya sea descompresión por laminectomía o resección de cuerpos vertebrales porque un estudio clínico reciente señaló que la cirugía seguida de radioterapia es más eficaz que la radioterapia sola en pacientes con una sola área de compresión de médula espinal por un tumor extradural.
- El tiempo es esencial en el tratamiento; las deficiencias motoras fijas (paraplejía o cuadriplejía) establecidas por más de 12 h no suelen mejorar, y después de 48 h el pronóstico para la recuperación motora sustancial es malo.
- La biopsia es necesaria cuando no hay antecedente de un tumor maligno subyacente; un estudio sencillo de imágenes torácicas, mamografía, medición del antígeno prostático específico (PSA) y CT abdominal pueden revelar el diagnóstico.

ABSCESO EPIDURAL AL NIVEL DE LAS VÉRTEBRAS

Se presenta como una tríada de dolor, fiebre y debilidad progresiva de las extremidades. Casi siempre hay dolor sordo, ya sea sobre la columna o con patrón radicular. La duración del dolor antes de la presentación suele ser menor de dos semanas, aunque puede ser de varios meses o más. Por lo general hay fiebre, leucocitosis, aumento en la velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva. Los factores de riesgo incluyen alteración del estado inmunitario (diabetes mellitus, VIH, insuficiencia renal, alcoholismo, neoplasia maligna), abuso de drogas intravenosas e infecciones de la piel u otros tejidos blandos. La mayor parte de los casos se debe a *Staphylococcus aureus*; otras causas importantes incluyen bacilos gramnegativos, estreptococos, anaerobios, hongos y tuberculosis.

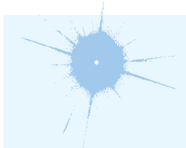
La MRI permite localizar el absceso. La punción lumbar sólo es necesaria si hay encefalopatía u otros signos clínicos que originen la sospecha de meningitis relacionada, un rasgo que se observa en menos de 25% de los casos. El nivel de la punción lumbar debe planearse para reducir al mínimo el riesgo de meningitis por el paso de la aguja a través de tejido infectado.

TRATAMIENTO ABSCESO EPIDURAL ESPINAL

- Laminectomía descompresiva con debridación combinada con tratamiento antibiótico a largo plazo.
- No es probable que la evacuación quirúrgica mejore los déficits de más de varios días de duración.
- Los antibióticos de amplio espectro deben iniciarse en forma empírica antes de la operación y luego se modifican con base en los resultados del cultivo y se continúan al menos seis semanas.
- Con el diagnóstico y el tratamiento oportunos, hasta dos tercios de pacientes experimentan recuperación importante.

HEMATOMA EPIDURAL ESPINAL

La hemorragia hacia el espacio epidural (o subdural) causa dolor focal agudo o radicular seguido de signos variables de un trastorno de médula espinal. Los factores predisponentes incluyen anticoagulación terapéutica, traumatismo, tumor o discrasia sanguínea; rara vez es complicación de la punción lumbar o anestesia epidural. El tratamiento consiste en la reversión rápida de cualquier trastorno hemorrágico y descompresión quirúrgica.



Para una revisión más detallada, véase Gucalp R y Dutcher J: Urgencias oncológicas, cap. 331, p. 1787, y Hauser SL, Ropper AH: Enfermedades de la médula espinal, cap. 456, p. 2650, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

21 Encefalopatía hipóxica isquémica

Se produce por la falta de aporte de oxígeno al cerebro debido a hipotensión o insuficiencia respiratoria. Las causas más frecuentes son infarto miocárdico, paro cardiaco, choque, asfixia, parálisis respiratoria e intoxicación por monóxido de carbono o cianuro. En algunas circunstancias predomina la hipoxia. La intoxicación por monóxido de carbono y cianuro se denomina *hipoxia histotóxica*, ya que causa daño directo a la cadena respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los grados leves de hipoxia pura (p. ej., grandes alturas) causan alteración del juicio, falta de atención, incoordinación motora y en ocasiones, euforia. Sin embargo, cuando hay hipoxia e isquemia, como sucede en el paro circulatorio, hay pérdida del estado de conciencia en segundos. Si la circulación se restaura en tres a cinco min, puede haber recuperación completa, pero con periodos más prolongados siempre hay daño cerebral permanente. Tal vez sea difícil identificar el grado preciso de hipoxia con isquemia y algunos pacientes logran una recuperación relativamente completa incluso después de ocho a 10 min de isquemia global. Es importante distinguir entre la hipoxia pura y la hipoxia con isquemia, ya que una PaO_2 de tan sólo 2.7 kPa (20 mmHg) puede tolerarse bien si se desarrolla en forma gradual y se mantiene la presión arterial normal, pero los periodos cortos con circulación cerebral muy baja o ausente pueden causar daño permanente.

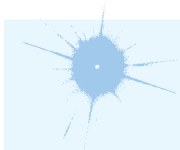
La exploración clínica en distintos momentos después de la lesión (sobre todo paro cardiaco) ayuda a valorar el pronóstico. Éste es mejor para los individuos con función íntegra del tronco encefálico, indicada por respuestas pupilares a la luz normales, y la normalidad de los reflejos oculocefálicos (ojos de muñeca), oculovestibular (térmico) y corneal. La ausencia de estos reflejos y la presencia de midriasis persistente sin respuesta pupilar a la luz son signos de pronóstico grave. Se sugiere una baja probabilidad de un resultado favorable cuando hay ausencia del reflejo fotomotor o una respuesta motora en extensión o ausente ante el dolor en los tres días siguientes a la lesión. La ausencia bilateral de potenciales somatosensitivos (SSEP) evocados corticales en los primeros días también indica un mal pronóstico, al igual que la concentración sérica muy alta (>33 μg/L) del marcador neuronal específico enolasa (NSE).

La utilidad del SSEP y del NSE con frecuencia es limitada, difícil de obtener de manera oportuna; necesita de una interpretación experta (SSEP); y la falta de estandarización (determinaciones NSE). La administración de hipotermia leve después del paro cardiaco puede cambiar los puntos temporales cuando estos factores pronósticos clínicos y electrofisiológico se vuelven fiables para la identificación de pacientes con muy baja probabilidad de una recuperación clínicamente significativa.

Las consecuencias a largo plazo incluyen coma o estado vegetativo persistentes, demencia, agnosia visual, parkinsonismo, coreoatetosis, ataxia, mioclono, convulsiones y estado amnésico. La encefalopatía posanóxica tardía es un fenómeno poco común en el que los enfermos parecen tener una recuperación inicial después de la lesión y luego sufren recaída con evolución progresiva, a menudo caracterizada por desmielinización diseminada en los estudios de imágenes.

TRATAMIENTO ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA E ISQUÉMICA

- El tratamiento inicial se orienta a la restauración de la función cardiorrespiratoria normal. Esto incluye aseguramiento de una vía respiratoria libre, de oxigenación y ventilación adecuadas, así como la restauración de la perfusión cerebral, ya sea con reanimación cardiopulmonar, líquidos, fármacos presores o regulación del ritmo cardiaco.
- La hipotermia leve (33°C), iniciada lo antes posible y continuada por 12 a 24 h, puede mejorar el resultado en individuos que permanecen en coma después del paro cardiaco, según estudios en los que el ritmo inicial era sobre todo fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso. Las complicaciones potenciales son coagulopatía y mayor riesgo de infección.
- Por lo general, no se administran anticonvulsivos profilácticos, pero pueden utilizarse para controlar convulsiones.
- El mioclono posterior a la hipoxia puede controlarse con clonazepam (1.5 a 10 mg/día) o valproato (300 a 1 200 mg/día) en dosis divididas.
- La presencia de estado epiléptico mioclónico en las 24 h siguientes a una lesión hipóxica isquémica siempre conlleva un pronóstico malo, aun cuando se controlen las convulsiones.



Para una revisión más detallada, véase Hemphill JC III, Smith WS, Gress DR: Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea, cap. 330, p. 1777, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

22 Estado epiléptico

El estado epiléptico se define como convulsiones continuas o convulsiones repetitivas y discontinuas con alteración de la conciencia en el periodo interictal. Para cumplir con la definición, la duración aceptada de la actividad convulsiva es de 15 a 30 min. Una definición más práctica es cualquier situación que requiera la administración urgente de anticonvulsivos; en el estado epiléptico convulsivo generalizado (GCSE), esto casi siempre es cuando las convulsiones duran >5 min.

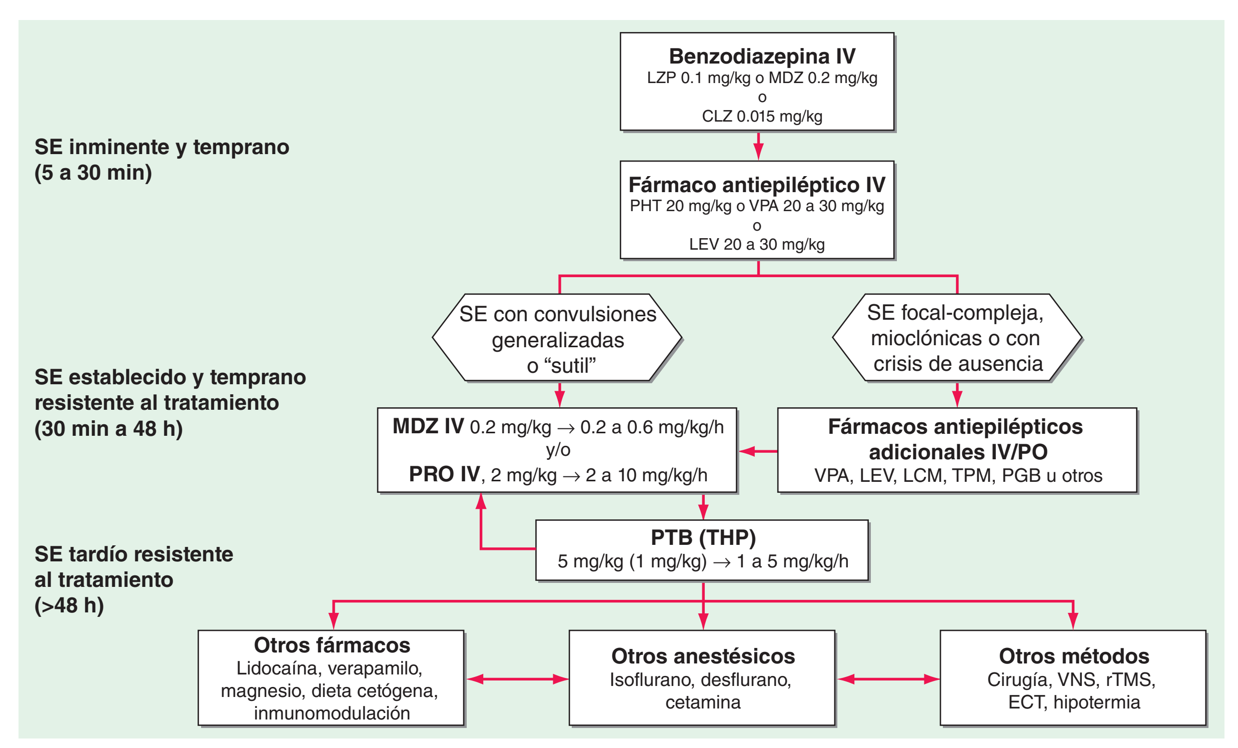


FIGURA 22-1 Tratamiento farmacológico del estado epiléptico (SE) tónico-clónico generalizado en adultos. CLZ, clonazepam; ECT, tratamiento electroconvulsivo; LCM, lacosamida; LEV, levetiracetam; LZP, lorazepam; MDZ, midazolam; PGB, pregabalina; PHT, difenilhidantoinato o fosfenitoína; PRO, propofol; PTB, pentobarbital; rTMS, estimulación magnética transcraneal repetitiva; THP, tiopental; TPM, topiramato; VNS, estimulación del nervio vago; VPA, ácido valproico (tomado de *AO Rosstti, DH Lowenstein: Lancet Neurol 10:922,2011*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen muchos subtipos: estado epiléptico convulsivo generalizado (p. ej., convulsiones persistentes, electrográficas generalizadas, coma y movimientos tonicoclónicos) y estado epiléptico no convulsivo (p. ej., convulsiones de ausencia persistentes o convulsiones parciales; confusión o alteración parcial de la conciencia, y anomalías motoras mínimas). El GCSE es evidente cuando existen convulsiones manifiestas, pero es probable que después de 30 a 45 min de convulsiones continuas los signos se vuelvan cada vez más sutiles (movimientos clónicos leves de los dedos; movimientos rápidos y finos de los ojos, o episodios paroxísticos de taquicardia, midriasis e hipertensión). El electroencefalograma (EEG) podría ser el único método de diagnóstico de tales signos sutiles; por tanto, si un individuo permanece en coma después de una convulsión, debe practicarse un EEG para descartar estado epiléptico continuo. El GCSE pone en riesgo la vida cuando se acompaña de disfunción cardiorrespiratoria, hiperpirexia y trastornos metabólicos semejantes a acidosis (por actividad muscular prolongada) o daño respiratorio o cardiovascular. Puede haber lesión neuronal irreversible por convulsiones persistentes, incluso cuando el paciente está paralizado por bloqueo neuromuscular.

ETIOLOGÍA

Las principales causas de GCSE son la suspensión o falta de cumplimiento del tratamiento anticonvulsivo, trastornos metabólicos, toxicidad farmacológica, infecciones del sistema nervioso central (SNC), tumores del SNC, epilepsia resistente y traumatismo craneoencefálico.

TRATAMIENTO ESTADO EPILÉPTICO

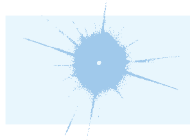
El GCSE es una urgencia médica y debe atenderse de inmediato.

- Primero se atiende cualquier problema cardiorrespiratorio o hipertermia.
- Se realiza una breve exploración física neurológica, se establece un acceso venoso y se envían muestras al laboratorio para detección de anomalías metabólicas, incluidas las concentraciones de anticonvulsivos si el paciente tiene antecedente de epilepsia.
- Debe iniciarse a la brevedad el tratamiento anticonvulsivo (fig. 22-1).
- En paralelo, es indispensable identificar la causa de las convulsiones para evitar la recurrencia y tratar cualquier anomalía subyacente.

El tratamiento del estado epiléptico no convulsivo es un poco menos urgente, ya que las convulsiones continuas no se acompañan de los trastornos metabólicos graves del GCSE. Sin embargo, la evidencia señala hacia una lesión celular local en la región del foco epiléptico, por lo que el problema debe tratarse lo antes posible con la estrategia general para el estado epiléptico convulsivo generalizado.

PRONÓSTICO

El índice de mortalidad en el GCSE es de 20% y la incidencia de secuelas neurológicas permanentes es de 10 a 50%.



Para una revisión más detallada, véase Lowenstein DH: Convulsiones y epilepsia, cap. 445, p. 2542, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

23 Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar

La cetoacidosis diabética (DKA) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS) son complicaciones agudas de la diabetes mellitus (DM). La cetoacidosis diabética se observa sobre todo en personas con DM tipo 1 y el estado hiperosmolar hiperglucémico en aquellas con DM tipo 2. Ambos trastornos se relacionan con la deficiencia absoluta o relativa de insulina, deficiencia de volumen y alteración del estado mental. Las similitudes y diferencias metabólicas de la DKA y el HHS se resumen en el cuadro 23-1.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

ETIOLOGÍA

La cetoacidosis diabética se debe a la deficiencia de insulina con aumento relativo o absoluto de glucagon; puede ser resultado de la administración inadecuada de insulina, infección (neumonía, infección urinaria, gastroenteritis, septicemia), infarto (cerebral, miocárdico, mesentérico, periférico), intervención quirúrgica, fármacos (cocaína) o embarazo. Un escenario desencadenante frecuente es el paciente con DM tipo 1 que de manera errónea suspende la administración de insulina por anorexia o falta de consumo de alimentos ocasionado por una enfermedad menor, seguida de lipólisis y cetosis progresiva que ocasiona DKA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales de la DKA incluyen anorexia, náusea, vómito, poliuria y sed. Luego aparecen dolor abdominal, alteración del estado mental o coma franco. Los signos clásicos de DKA son respiración de Kussmaul y olor a acetona en el aliento del paciente. La hipovolemia puede causar sequedad de las mucosas, taquicardia e hipotensión. También puede haber fiebre e hipersensibilidad abdominal. Las pruebas de laboratorio revelan hiperglucemia, cetosis (hidroxibutirato β más que acetoacetato) y acidosis metabólica (pH arterial 6.8 a 7.3) con aumento del desequilibrio aniónico (cuadro 23-1). La deficiencia de líquidos a menudo es de 3 a 5 L. A pesar de la deficiencia corporal total de potasio, la concentración sérica de potasio al momento de la presentación puede ser normal o un poco alta como resultado de la acidosis. De manera similar, el fosfato puede ser normal al momento de la presentación a pesar de la disminución del fosfato corporal total. Son frecuentes la leucocitosis, la hiperetrigliceridemia y la hiperlipoproteinemia. Por lo general, la hiperamilasemia es de origen salival, pero podría sugerir el diagnóstico de pancreatitis. La concentración medida de sodio sérico es baja como consecuencia de la hiperglucemia [descenso de 1.6 meq por cada 5.6 mmol/L (100 mg/100 mL) de incremento en la glucemia].

TRATAMIENTO CETOACIDOSIS DIABÉTICA

En el cuadro 23-2 se muestra el tratamiento de este trastorno.

ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO (HHS)

ETIOLOGÍA

La deficiencia relativa de insulina y el consumo insuficiente de líquidos son las causas subyacentes del HHS. La hiperglucemia induce diuresis osmótica que conduce a la deficiencia marcada del volumen intravascular. El HHS a menudo se desencadena por una enfermedad concurrente grave, como infarto miocárdico o septicemia, y se complica por situaciones que impiden el acceso al agua.

CUADRO 23-1 Valores de laboratorio en DKA y HHS (intervalos representativos al momento de la presentación)

	DKA	HHS
Glucosa,[a] mmol/L (mg/100 mL)	13.9-33.3 (250-600)	33.3-66.6 (600-1200)[c]
Sodio, meq/L	125-135	135-145
Potasio,[a] meq/L	Normal a ↑[b]	Normal
Magnesio[a]	Normal[b]	Normal
Cloro[a]	Normal	Normal
Fosfato[a]	Normal a ↓[b]	Normal
Creatinina, µmol/L (mg/100 mL)	Un poco ↑	Moderado ↑
Osmolalidad (mosmol/mL)	300-320	330-380
Cetonas plasmáticas[a]	++++	±
Bicarbonato sérico,[a] meq/L	<15 meq/L	Normal a un poco ↓
PH arterial	6.8-7.3	>7.3
PCO_2 arterial,[a] mmHg	20-30	Normal
Desequilibrio aniónico[a] [Na−(Cl + HCO_3)], meq/L	↑	Normal a un poco ↑

[a] Hay grandes cambios durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
[b] Aunque las concentraciones plasmáticas sean normales o altas al momento de la presentación, la reserva corporal total casi siempre está agotada.
[c] Durante el tratamiento ocurren grandes cambios.
Abreviaturas: DKA, cetoacidosis diabética; HHS estado hiperglucémico hiperosmolar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación incluyen poliuria, sed y alteración del estado mental, que va desde letargo hasta coma. Es notable la ausencia de síntomas como náusea, vómito, dolor abdominal o respiración de Kussmaul característicos de la DKA. El paciente típico es un anciano con antecedente de varias semanas de poliuria, pérdida de peso y disminución del cosumo oral. Los datos de laboratorio se resumen en el cuadro 23-1. A diferencia de la DKA, casi nunca existen acidosis ni cetonemia. Sin embargo, puede haber un pequeño desequilibrio aniónico por la acidosis láctica y cetonuria moderada por la inanición. Con frecuencia ocurre azoemia prerrenal. Aunque es probable que el sodio sérico medido sea normal o un poco bajo, el sodio sérico corregido casi siempre es alto [agregar 1.6 meq al sodio medido por cada 5.6 mmol/L (100 mg/100 mL) de incremento en la glucosa sérica]. El HHS, aún tratada en forma adecuada, tiene una tasa de mortalidad importante (hasta de 15%), en parte explicada por las comorbilidades y la edad del paciente.

TRATAMIENTO ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

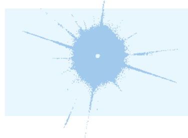
Debe buscarse y tratarse el problema desencadenante. Se administran líquidos IV suficientes (1 a 3 L de solución salina normal al 0.9% en las primeras 2 a 3 h) para estabilizar las condiciones hemodinámicas. El déficit calculado de agua libre (casi siempre 9 a 10 L) debe reponerse en uno o dos días; al principio con solución salina al 0.45% y luego glucosa al 5% en agua. Se evita la sustitución rápida de líquidos en exceso, a fin de evitar el empeoramiento del estado neurológico. Casi siempre es necesario reponer el potasio. Es posible que la glucosa plasmática disminuya en forma precipitada con la sola hidratación, aunque por lo general se requiere insulina, en bolo IV inicial de 0.1 unidades/kg seguido de infusión constante (0.1 unidades/kg/h). Si la glucemia no disminuye, se duplica la velocidad de infusión de insulina. Se agrega

CUADRO 23-2 Tratamiento de la cetoacidosis diabética

1. Confirmar el diagnóstico (glucosa plasmática, cetonas séricas positivas, acidosis metabólica).
2. Hospitalizar; tal vez sea necesaria la unidad de cuidados intensivos para vigilancia frecuente, cuando el pH es <7.0 o si el paciente está inconsciente.
3. Valorar: electrolitos séricos (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonato, fosfato) Estado acidobásico: pH, HCO_3^-, PCO_2, hidroxibutirato β función renal (creatinina, gasto urinario).
4. Reponer líquidos: 2 a 3 L de solución salina 0.9% en las primeras 1 a 3 h (10 a 15 mL/kg/h); luego solución salina al 0.45% a 150 a 300 mL/h; cuando la glucemia llegue a 14 mmol/L (250 mg/100 mL), cambiar a glucosa al 5% y solución salina al 0.45% a 100 a 200 ml/h.
5. Administrar insulina de acción corta: IV (0.1 U/kg) o IM (0.3 U/kg), luego 0.1 unidades/kg/h en infusión IV continua; aumentar dos a tres veces si no hay respuesta en 2 a 4 h. Si el potasio sérico inicial es <3.3 meq/L, no administrar insulina hasta que el potasio se corrija a >3.3 meq/L. Si el potasio inicial en suero es >5.2 meq/L, no complementar el K^+ hasta que se corrija el potasio.
6. Valorar al paciente: ¿Qué desencadenó el episodio (incumplimiento terapéutico, infección, traumatismo, infarto, cocaína)? Iniciar estudio adecuado para el fenómeno desencadenante (cultivos, radiografía torácica, ECG).
7. Medir la glucosa capilar cada 1 a 2 h; medir electrolitos (sobre todo K^+, bicarbonato, fosfato) y desequilibrio aniónico cada 4 h las primeras 24 h.
8. Vigilar presión arterial, pulso, respiraciones, estado mental, consumo de líquidos y gasto urinario cada 1 a 4 h.
9. Reponer K^+: 10 meq/h cuando las concentraciones plasmáticas de K^+ sean <5.0 a 5.2 meq/L, ECG normal, documentación del flujo urinario y de concentraciones normales de creatinina; administrar 40 a 80 meq/h de las concentraciones plasmáticas de K^+ sean <3.5 meq/L o si se administra bicarbonato. Si las concentraciones séricas iniciales de potasio son > 5.2 mmol/L (5.2 meq/L) no administrar K^+ complementario hasta que se corrijan las concentraciones de potasio.
10. Continuar lo anterior hasta que el paciente se encuentre estable, la glucosa se encuentre entre 150 a 250 mg/100 mL y se resuelva la acidosis. La infusión de insulina puede reducirse a 0.05 a 0.1 U/kg/h.
11. Administrar insulina de acción intermedia o prolongada en cuanto el paciente vuelva a comer. Permitir la superposición de la infusión de insulina y la inyección subcutánea de ésta.

Abreviatura: ECG, electrocardiograma.
Fuente: Adaptado de M. Sperling, en *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998, y AE Kitabchi *et al.*: *Diabetes Care*, 29:2739; 2006.

glucosa al líquido IV y se disminuye la velocidad de infusión cuando la glucosa plasmática caiga a 13.9 mmol/L (250 mg/100 mL). La infusión de insulina se continúa hasta que el paciente vuelva a comer y pueda cambiarse a un régimen de insulina subcutánea.



Para una revisión más detallada, véase Powers AC: Diabetes mellitus: tratamiento y terapia cap. 418, p. 2407, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

24 Hipoglucemia

La glucosa es un combustible metabólico obligado para el cerebro. Debe pensarse en hipoglucemia en cualquier paciente con confusión, alteración del nivel de conciencia o convulsiones. Las respuestas contrarreguladoras a la hipoglucemia incluyen supresión de insulina y liberación de catecolaminas, glucagon, hormona del crecimiento y cortisol.

El diagnóstico de laboratorio de la hipoglucemia casi siempre se define como una concentración plasmática de glucosa <2.5 a 2.8 mmol/L (<45 a 50 mg/100 mL), aunque la concentración absoluta de glucosa en la que aparecen síntomas varía entre un individuo y otro. Por esta razón, deberá estar presente la *tríada de Whipple*: 1) síntomas compatibles con hipoglucemia, 2) una concentración baja de glucosa plasmática determinada por un método capaz de medir con precisión valores bajos de glucosa (no un monitor de glucosa), y 3) alivio de los síntomas después de la elevación de las concentraciones de glucosa plasmática.

ETIOLOGÍA

La hipoglucemia muy a menudo es resultado del tratamiento para la diabetes mellitus. A continuación se listan otros factores que deben considerarse en cualquier paciente con hipoglucemia.

1. Fármacos: insulina, secretagogos de insulina (sobre todo clorpropamida, repaglinida, nateglinida), alcohol, dosis altas de salicilatos, sulfonamidas, pentamidina, quinina, quinolonas
2. Enfermedad grave: insuficiencia hepática, renal o cardiaca; septicemia, inanición prolongada
3. Deficiencias hormonales: insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo (en particular en niños pequeños)
4. Insulinoma: tumor de células β pancreáticas, hiperplasia de células β (nesidioblastosis, ya sea congénita, o posterior a cirugía gástrica o bariátrica).
5. Otras causas raras: tumores no β (tumores grandes mesenquimatosos o epiteliales que producen un factor de crecimiento similar a insulina tipo II IGF-II procesado en forma incompleta, otros tumores no pancreáticos), anticuerpos contra insulina o contra el receptor de insulina, defectos enzimáticos heredados como la intolerancia hereditaria a la fructosa y la galactosemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de hipoglucemia pueden dividirse en autónomos (adrenérgicos: palpitaciones, temblor y ansiedad; colinérgicos; sudoración, hambre y parestesia) y por glucopenia neurológica (cambios conductuales, confusión, fatiga, convulsiones, pérdida de la conciencia y si la hipoglucemia es grave y prolongada, muerte). En un paciente consciente con hipoglucemia casi siempre se encuentran los signos de descarga autónoma, como taquicardia, presión sanguínea sistólica elevada, palidez y diaforesis pero están ausentes en un paciente con glucopenia neurológica pura.

La hipoglucemia recurrente modifica los umbrales para la aparición de síntomas autónomos y de respuestas contrarreguladoras ante concentraciones más bajas de glucosa, por lo que la hipoglucemia pasa desapercibida. En estas circunstancias, la primera manifestación es la glucopenia neurológica, lo que pone a los pacientes en riesgo de ser incapaces de tratarse por sí mismos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del mecanismo hipoglucémico es crucial para elegir un tratamiento que evite la hipoglucemia recurrente (fig. 24-1). A menudo es necesario el tratamiento urgente en pacientes con sospecha de hipoglucemia. Sin embargo, debe obtenerse una muestra de sangre al momento de los síntomas, siempre que sea posible antes de administrar glucosa, para permitir la documentación de la glucemia. Si la concentración de glucosa es baja y se desconoce la causa de la hipoglucemia, deben realizarse pruebas adicionales en la sangre obtenida al momento de la hipoglucemia.

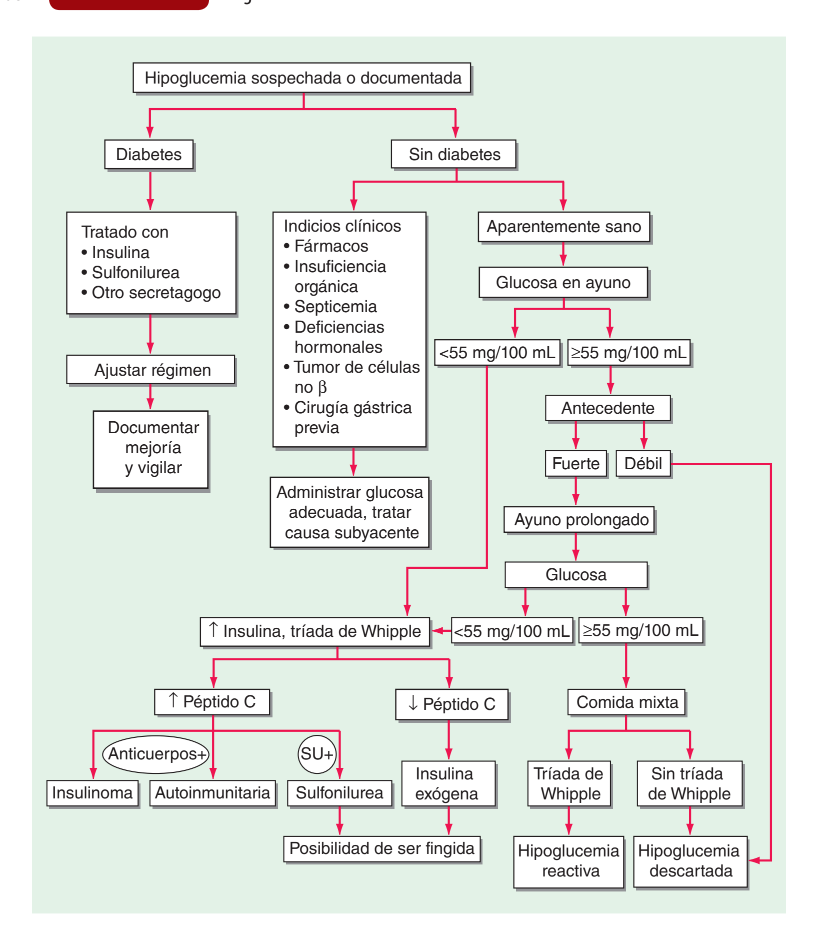


FIGURA 24-1 Planteamiento diagnóstico para el paciente con sospecha de hipoglucemia con base en antecedente de síntomas, concentración baja de glucosa plasmática o ambos. AB+, positivo para anticuerpos contra la insulina o el receptor de insulina; SU+, positivo para sulfonilurea.

Estas pruebas incluyen cuantificación de insulina, péptido C, sulfonilureas, cortisol y etanol. En ausencia de hipoglucemia espontánea documentada, se observa al paciente de manera ambulatoria después de ayuno nocturno o privación de alimento lo cual algunas veces induce hipoglucemia y permite la valoración diagnóstica. De lo contrario, a veces se requiere un ayuno prolongado (hasta de 72 h) bajo supervisión cuidadosa en el hospital: esta prueba debe terminarse si la glucosa plasmática disminuye a menos de 2.5 mmol/L (45 mg/100 mL) y si el paciente presenta síntomas.

El cuadro 24-1 muestra la interpretación de los resultados de la prueba de ayuno.

TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIA

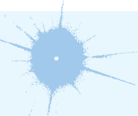
El síndrome de inconsciencia hipoglucémica en pacientes con diabetes mellitus es reversible después de tan sólo dos semanas de evitar de manera escrupulosa la hipoglucemia. Esto incluye un cambio de los umbrales glucémicos para que los síntomas autónomos simpáticos se vuelvan a presentar ante concentraciones de glucosa más altas.

CUADRO 24-1 Interpretación diagnóstica de la hipoglucemia

Diagnóstico	Glucosa, mmol/L (mg/100 mL)	Insulina, µU/mL	Péptido C, pmol/L	Proinsulina, pmol/L	Sulfonilurea en orina o plasma
Sin hipoglucemia	≥2.2 (≥40)	<3	<200	<5	No
Insulinoma	≤2.5 (≤45)	≥3	≥200	≥5	No
Insulina exógena	≤2.5 (≤45)	≥3[a]	<200	<5	No
Sulfonilurea	≤2.5 (≤45)	≥3	≥200	≥5	Sí
No mediada por insulina	≤2.5 (≤45)	<3	<200	<5	No

[a] A menudo muy alta.

El tratamiento agudo para la hipoglucemia requiere la administración de glucosa oral o en su caso, la administración de azúcar de rápida absorción (p. ej., jugo de fruta) o 25 g de una solución IV seguida por infusión constante de dextrosa al 5 o 10% si se requiere manejo parenteral. La hipoglucemia por sulfonilureas a menudo es prolongada, requiere tratamiento y vigilancia durante 24 h o más. Puede usarse glucagon subcutáneo o intramuscular en diabéticos. La prevención de la hipoglucemia recurrente requiere tratamiento de la causa subyacente de hipoglucemia, incluida suspensión o reducción de la dosis de fármacos causantes, tratamiento de enfermedades graves, reposición de las deficiencias hormonales e intervención quirúrgica para insulinoma u otros tumores. El tratamiento con diazóxido u octreótido puede servir para controlar la hipoglucemia en pacientes con insulinoma metastásico inoperable o nesidioblastosis. El tratamiento de otras formas de hipoglucemia es dietético y consiste en evitar el ayuno e ingerir pequeñas comidas frecuentes.



Para una revisión más detallada, véase Cryer PE, David SN: Hipoglucemia, cap. 420, p. 2430, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

25 Urgencias oncológicas

Las urgencias en el paciente con cáncer pueden clasificarse en tres categorías: efectos de la expansión tumoral, efectos metabólicos u hormonales mediados por los productos del tumor y complicaciones del tratamiento.

URGENCIAS ONCOLÓGICAS ESTRUCTURALES Y OBSTRUCTIVAS

Los problemas más frecuentes son síndrome de vena cava superior, derrame o taponamiento pericárdico, compresión de la médula espinal, convulsiones (cap. 181), aumento de la presión intracraneal, así como obstrucción intestinal, urinaria o biliar. Los últimos tres trastornos se describen en el capítulo 331 en Harrison, *Principios de medicina interna* 19a ed.

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

La obstrucción de la vena cava superior reduce el retorno venoso de la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. Cerca de 85% de los casos son resultado de cáncer pulmonar; otras causas son linfoma y trombosis de catéteres venosos centrales. Los pacientes a menudo se presentan con hinchazón facial, disnea y tos. En casos graves, la tumoración mediastínica puede causar obstrucción traqueal. En la exploración física se observan venas dilatadas del cuello y aumento en las venas colaterales en la pared torácica anterior. La radiografía torácica confirma el ensanchamiento del mediastino superior; 25% de los enfermos tiene derrame pleural derecho.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

La radioterapia es el tratamiento de elección para el cáncer pulmonar de células no pequeñas; la adición de antineoplásicos a la radiación es eficaz en el cáncer pulmonar de células pequeñas y en el linfoma. Los síntomas recurren en 10 a 30% de los casos y pueden paliarse con una endoprótesis venosa. Los catéteres centrales coagulados que producen este síndrome deben retirarse, además de iniciar tratamiento anticoagulante.

DERRAME Y TAPONAMIENTO PERICÁRDICOS

La acumulación de líquido en el pericardio afecta el llenado del corazón y reduce el gasto cardiaco. El taponamiento pericárdico se presenta más a menudo en pacientes con cáncer pulmonar o mamario, leucemia o linfoma, aunque también surge como complicación tardía de la radioterapia mediastínica (pericarditis constrictiva). Los síntomas frecuentes son disnea, tos, dolor torácico, ortopnea y debilidad. Los datos físicos observados a menudo son derrame pleural, taquicardia sinusal, distensión venosa yugular, hepatomegalia y cianosis. El pulso paradójico, la disminución de ruidos cardiacos, el pulso alternante y el roce son menos frecuentes en la enfermedad pericárdica maligna que en la no maligna. La ecocardiografía es diagnóstica; a veces, la pericardiocentesis muestra exudado seroso o sanguinolento y la citología casi siempre muestra células malignas.

TRATAMIENTO DERRAME Y TAPONAMIENTO PERICÁRDICOS

El drenaje del líquido del saco pericárdico puede salvar la vida hasta que pueda realizarse un procedimiento quirúrgico definitivo (desnudamiento o ventana pericárdicos).

COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

Los tumores primarios de la médula espinal son poco comunes y, por lo general, la compresión de la médula espinal se debe a metástasis epidurales de los cuerpos vertebrales afectados por el tumor, sobre todo neoplasias primarias de próstata, pulmón, mama, linfoma y mielomas. Los pacientes se presentan con lumbalgia que se agrava al acostarse, con hipersensibilidad local. Puede haber pérdida de control intestinal y vesical. En la exploración física, puede observarse pérdida de la sensibilidad por debajo de una línea horizontal en el tronco, llamado *nivel sensitivo*, que casi siempre corresponde a una o dos vértebras por debajo del sitio de compresión. A menudo hay debilidad y espasticidad en las piernas, además de reflejos extensores hiperreactivos en la prueba de Babinski. Las radiografías de la columna vertebral a veces revelan erosión de los pedículos (signo del pestañeo de búho), lesiones líticas o escleróticas en los cuerpos vertebrales y colapso vertebral. El colap-

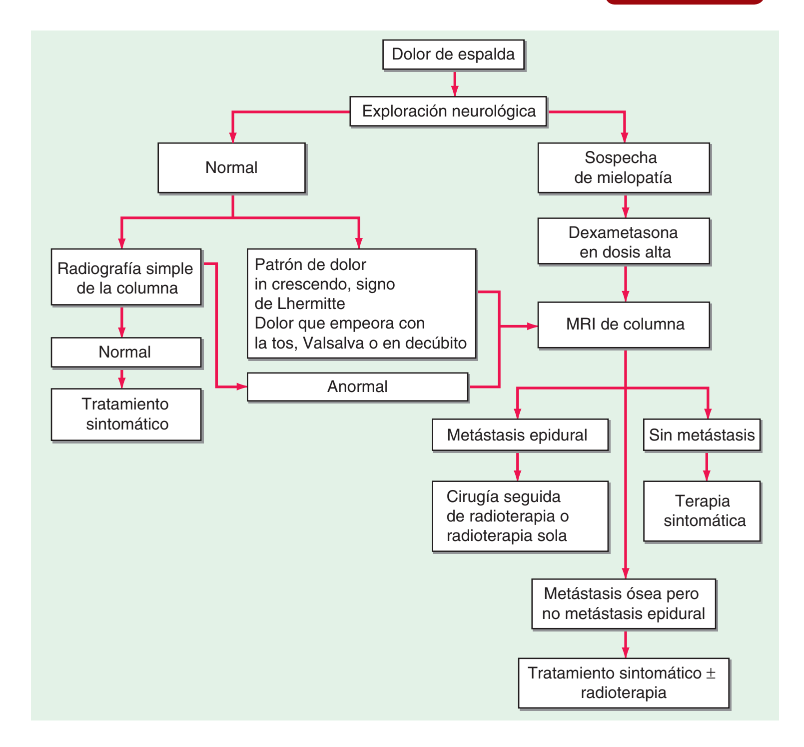


FIGURA 25-1 Tratamiento de pacientes con cáncer con dolor de espalda.

so solo no es un indicador confiable del tumor; es una manifestación frecuente de una enfermedad más común, la osteoporosis. La MRI permite visualizar la médula en toda su longitud y definir la extensión de la afectación tumoral.

TRATAMIENTO COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL (FIG. 25-1)

La radioterapia más dexametasona, 4 mg IV u oral c/4 h, detienen o revierten los síntomas en cerca de 75% de los pacientes en los que se diagnostica el problema cuando aún caminan. La cirugía da como resultado mejores tasas de recuperación pero puede ser muy amplia (resección de los cuerpos vertebrales con estabilización de la columna vertebral). Sólo 10% de los individuos parapléjicos por el tumor recupera la capacidad para caminar.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS URGENTES

La mayor parte de los síndromes paraneoplásicos tiene un inicio gradual (cap. 76). La hipercalcemia, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) y la insuficiencia suprarrenal pueden manifestarse como urgencias.

HIPERCALCEMIA

Es el síndrome paraneoplásico más frecuente; ocurre en cerca de 10% de los pacientes con cáncer, en especial aquellos con cáncer pulmonar, mamario, de cabeza y cuello, renal y mieloma. Muy a menudo el mecanismo es la resorción ósea mediada por la proteína relacionada con la hormona paratiroidea; la interleucina-1 (IL-1), IL-6, el factor de necrosis tumoral y el factor β de crecimiento y transformación pueden tener efecto local en el hueso afectado por el tumor. Por lo general, los

enfermos se presentan con síntomas inespecíficos: fatiga, anorexia, estreñimiento, debilidad. La hipoalbuminemia relacionada con neoplasias malignas puede agravar los síntomas de cualquier concentración sérica de calcio ya que habrá mayor cantidad de calcio libre, en lugar de estar unido a proteínas.

TRATAMIENTO HIPERCALCEMIA

La hidratación con solución salina, fármacos contra la resorción ósea (p. ej., pamidronato, 60 a 90 mg IV durante 4 h, o zoledronato, 4 a 8 mg IV) y los glucocorticoides casi siempre reducen las concentraciones de calcio en uno a tres días. Por lo general, los efectos terapéuticos duran varias semanas. También es importante el tratamiento de la neoplasia maligna subyacente.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Se debe a la acción de la arginina vasopresina producida por ciertos tumores (sobre todo el cáncer pulmonar de células pequeñas). El SIADH se caracteriza por hiponatriemia, orina concentrada en forma inapropiada y excreción urinaria alta de sodio en ausencia de hipovolemia. La mayoría de los pacientes con SIADH permanece asintomática. Cuando el sodio sérico es <115 meq/L, ocurren anorexia, depresión, letargo, irritabilidad, confusión, debilidad y cambios en la personalidad.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Las formas leves se controlan con restricción de agua. La demeclociclina (150 a 300 mg VO cada 6 a 8 h) inhibe los efectos de la vasopresina en el túbulo renal, pero su inicio de acción es lento (una semana). El conivaptano puede administrarse por VO (20 a 120 mg cada 12 h) o por vía IV (10 a 40 mg); el tolvaptano (15 mg por VO por día) es un agonista de la vasopresina que puede utilizarse. También es importante el tratamiento de la neoplasia subyacente. Si el paciente tiene cambios en el estado mental con concentraciones de sodio <115 meq/L, la infusión de solución salina normal más furosemida para aumentar la eliminación de agua libre conduce a una mejoría más rápida. La velocidad de corrección no debe ser mayor de 0.5 a 1 meq/L/h. Un cambio más rápido podría inducir desplazamientos de líquido que causarían daño cerebral.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

La infiltración de las glándulas suprarrenales por el tumor y su destrucción por hemorragia son las dos causas más frecuentes. Además, los anticuerpos inhibidores del punto de verificación inmunitario, ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab pueden producir hipofisitis autoinmunitaria que ocasiona insuficiencia suprarrenal. Los síntomas como náusea, vómito, anorexia e hipotensión ortostática pueden atribuirse al cáncer progresivo o a los efectos secundarios del tratamiento. Ciertos tratamientos (p. ej., cetoconazol, aminoglutetimida) pueden interferir en forma directa con la síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En caso de urgencia, se administra un bolo de 100 mg de hidrocortisona IV seguido de infusión continua de 10 mg/h. En circunstancias no urgentes, pero con estrés, la dosis inicial es de 100 a 200 mg de hidrocortisona oral al día, reducida en forma gradual hasta la dosis de mantenimiento de 15 a 37.5 mg/día. A veces se requiere fludrocortisona (0.1 mg/día) en presencia de hiperpotasemia.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Éstas pueden aparecer en forma aguda o surgir muchos años después del tratamiento. La toxicidad puede relacionarse con los fármacos administrados para tratar el cáncer o como respuesta del

tumor al tratamiento (p. ej., dejar una perforación en una víscera hueca o producir complicaciones metabólicas como síndrome por lisis tumoral). Varias complicaciones terapéuticas se presentan como urgencias. En esta sección se revisan la fiebre y la neutropenia, así como el síndrome de lisis tumoral; otras se abordan en el capítulo 331 en Harrison, *Principios de medicina interna* 19a ed.

FIEBRE Y NEUTROPENIA

Muchos individuos con cáncer reciben fármacos mielotóxicos en el tratamiento. Cuando la concentración de granulocitos en sangre periférica es <1 000/μL, el riesgo de infección aumenta en forma sustancial (48 infecciones/100 pacientes). Un paciente neutropénico que presente fiebre (>38°C) debe someterse a exploración física con atención especial en lesiones cutáneas, mucosas, sitios de catéteres IV y área perirrectal. Deben obtenerse dos muestras de hemocultivos de distintos sitios, además de una radiografía torácica; cualquier prueba adicional debe decidirse con base en los resultados de la anamnesis y la exploración física. Cualquier acumulación de líquido debe puncionarse; la orina y los líquidos deben examinarse al microscopio en busca de datos de infección.

TRATAMIENTO FIEBRE Y NEUTROPENIA

Después de obtener las muestras para cultivo, todos los enfermos deben recibir antibióticos de amplio espectro por vía IV (p. ej., ceftazidima, 1 g c/8h). Si se observa un sitio evidente de infección, se elige un régimen antibiótico para proteger contra los microorganismos que pudieran causar la infección. Por lo general, el tratamiento debe iniciar con uno o varios fármacos con efecto en microorganismos grampositivos y gramnegativos. Si la fiebre se resuelve, el tratamiento se continúa hasta que la neutropenia se resuelva. La persistencia de neutropenia febril después de siete días obliga a agregar anfotericina B al régimen antibiótico.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Cuando los tumores de crecimiento rápido se tratan con regímenes aficaces de antineoplásicos, las células tumorales muertas liberan grandes cantidades de productos de degradación del ácido nucleico (sobre todo ácido úrico), potasio, fosfato y ácido láctico. El incremento del fosfato puede causar hipocalcemia. El aumento de ácido úrico, sobre todo en presencia de acidosis, puede precipitarse en los túbulos renales y causar insuficiencia renal. La insuficiencia renal exacerba la hiperpotasemia.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

La prevención es la mejor estrategia. Hay que mantener la hidratación con 3 L de solución salina, mantener el pH urinario en más de 7.0 con la administración de bicarbonato e iniciar alopurinol, 300 mg/m^2 al día 24 h antes de iniciar la quimioterapia. Una vez que se administra esta última, deben vigilarse los electrolitos séricos cada 6 h. Si después de 24 h se elevan el ácido úrico (>8 mg/100 mL) y la creatinina sérica (>1.6 mg/100 mL), la rasburicasa (urato recombinante oxidasa), en dosis de 0.2 mg/kg IV al día, reduce la concentración de ácido úrico. Cuando el potasio sérico es >6.0 meq/L y hay insuficiencia renal, es probable que se requiera hemodiálisis. Debe mantenerse la concentración normal de calcio.



Para una revisión más detallada, véase Finberg R: Infecciones en pacientes con cáncer, cap. 104, p. 484; Jameson JL, Longo DL: Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos, cap. 121, p. 608, y Gucalp R, Dutcher J: Urgencias oncológicas, cap. 331, p. 1787, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

26 Anafilaxia

DEFINICIÓN

Reacción de hipersensibilidad sistémica que pone en peligro la vida y aparece ante el contacto con un alergeno; puede aparecer minutos después de la exposición a la sustancia nociva. Las manifestaciones incluyen dificultad respiratoria, prurito, urticaria, hinchazón de las mucosas, trastornos digestivos (como náusea, vómito, dolor y diarrea) y colapso vascular. Casi cualquier alergeno puede incitar una reacción anafiláctica, pero entre los más frecuentes están proteínas como los antisueros, las hormonas, los extractos de polen, el veneno de himenópteros, los alimentos, los fármacos (en especial antibióticos) y agentes diagnósticos como medio de contraste IV. La atopia no parece predisponer a la anafilaxia por exposición a penicilina o venenos. Las reacciones anafilácticas a la transfusión se tratan en el capítulo 8.

CUADRO CLÍNICO

El tiempo hasta el inicio es variable, pero los síntomas casi siempre aparecen segundos a minutos después de la exposición al antígeno agresor:

- Respiratorios: hinchazón de mucosas, ronquera, estridor, sibilancia
- Cardiovasculares: taquicardia, hipotensión
- Cutáneos: prurito, urticaria, angioedema

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con el antecedente de exposición a la sustancia agresora y el desarrollo subsiguiente del complejo sintomático característico.

TRATAMIENTO ANAFILAXIA

Los síntomas leves, como prurito y urticaria, pueden controlarse con 0.3 a 0.5 mL de epinefrina 1:1 000 (1.0 mg/mL) por vía SC o IM, con dosis repetidas según se requieran a intervalos de 5 a 20 min en caso de una reacción grave.

Puede iniciarse una infusión intravenosa para administrar 2.5 mL de solución de epinefrina 1:10 000 a intervalos de cinco a 10 min, expansores de volumen como solución salina normal y fármacos vasopresores, como dopamina, en caso de hipotensión resistente al tratamiento.

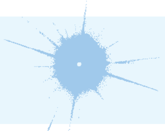
La epinefrina tiene efectos adrenérgicos α y β, lo que produce vasoconstricción y relajación del músculo liso bronquial. Los β bloqueadores están relativamente contraindicados en personas con riesgo de reacciones anafilácticas.

En caso necesario, debe administrarse lo siguiente:

- Antihistamínicos, como difenhidramina, 50 a 100 mg IM o IV.
- Albuterol nebulizado o aminofilina, 0.25 a 0.5 g IV para el broncoespasmo.
- Oxígeno; puede ser necesaria la intubación endotraqueal o la traqueostomía para la hipoxemia progresiva.
- Los glucocorticoides (metilprednisolona 0.5 a 1.0 mg/kg IV) no son útiles para las manifestaciones agudas, pero ayudan a controlar la recurrencia de la hipotensión, el broncoespasmo o la urticaria.
- Para el material antigénico inyectado en una extremidad considere: el uso de un torniquete proximal al sitio de punción; la aplicación de 0.2 mL de epinefrina al 1:1 000 en el sitio, la eliminación sin compresión del aguijón del insecto, si está presente.

PREVENCIÓN

Cuando sea posible, evitar el agente agresor; realizar prueba cutánea y desensibilización a materiales como penicilina y veneno de himenópteros, en caso necesario. Las personas deben usar un brazalete informativo y tener acceso inmediato a un estuche vigente de epinefrina.



Para una revisión más detallada, véase Boyce JA, Austen KF: Alergias, anafilaxia y mastocitosis sistémica, cap. 376, p. 2113, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

27 Mordeduras, venenos, picaduras e intoxicaciones provenientes de organismos marinos

MORDEDURAS DE MAMÍFEROS

- En Estados Unidos, cada año se producen, en promedio, 300 mordeduras de perros y gatos por 100 000 personas, y muchas de ellas son causadas por mascotas.
- La microflora de la herida por mordedura refleja de manera característica la flora de la boca del animal agresor.
- Las mordeduras de diferentes animales transmiten rabia y tularemia.

MORDEDURAS DE PERROS

- **Epidemiología**: los perros muerden a ≥4.7 millones de personas al año, lo que constituye 80% de todas las mordeduras de origen animal; 15 a 20% de las mordeduras de perros terminan por infectarse.
- **Aspectos bacteriológicos (cuadro 27-1)**: las lesiones pueden contener microorganismos aerobios y anaerobios como estreptococos β hemolíticos; *Eikenella corrodens; Capnocytophaga canimorsus;* y especies de *Pasterurella, Staphylococcus, Actinomyces* y *Fusobacterium*.
- **Manifestaciones clínicas:** el cuadro se manifiesta por lo regular en término de ocho a 24 h después de la mordedura, en forma de celulitis local con secreción purulenta y a veces fétida. Ocasionalmente hay propagación a nivel general (como bacteriemia, endocarditis o abscesos cerebrales). La infección por *C. canimorsus* puede asumir inicialmente la forma de un síndrome septicémico, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal, en particular en sujetos sin bazo, con disfunción hepática o por lo demás, con inmunodepresión.

MORDEDURAS DE GATOS

- **Epidemiología**: las mordeduras y rasguños de gatos culminan en infección en >50% de los casos.
- **Aspectos bacteriológicos**: el cuadro incluye microorganismos similares a los que intervienen en las mordeduras de perros. Entre los patógenos importantes propios de gatos están *Pasteurella multocida* y *Bartonella henselae*, el agente de la linforreticulocitosis benigna.
- **Manifestaciones clínicas**: las infecciones por *P. multocida* causan en sucesión rápida inflamación y secreción purulenta en término de horas de haber ocurrido la mordedura. Los tejidos blandos profundos son penetrados por los incisivos finos y cortantes de los felinos, razón por la que existe mayor posibilidad de que las mordeduras de gatos produzcan artritis séptica u osteomielitis, en comparación con las de los perros.

CUADRO 27-1 Tratamiento de infecciones de heridas después de mordeduras de animales y humanos

Especie que muerde	Patógenos aislados a menudo	Antibióticos preferidos[a]	Otros fármacos por usar en sujetos alérgicos a la penicilina	Profilaxia recomendada en caso de heridas tempranas no infectadas	Otras consideraciones
Perro	*Staphylococcus aureus, Pasteurella multocida,* anaerobios, *Capnocytophaga canimorsus*	Amoxicilina /clavulanato (250-500 mg VO c/8 h) o ampicilina/ sulbactama (1.5-3.0 g por vía IV c/6 h)	Clindamicina (150-300 mg VO c/6 h) y además TMP-SMX (1 tableta doble VO c/12 h) *o* ciprofloxacino(500 mg VO c/12 h)	Ocasionalmente[b]	Considerar la profilaxia antirrábica
Gato	*P. multocida, S. aureus,* anaerobios	Amoxicilina/ clavulanato o ampicilina /sulbactama como se indica en el apartado anterior	Clindamicina y además TMP-SMX como se indica en el párrafo anterior o una fluoroquinolona	Por lo regular	Considerar la profilaxia antirrábica. Valorar con cuidado en busca de penetración de articulaciones o huesos
Humanos, oclusivas	Streptococus viridans, *S. aureus, Haemophilus influenzae,* anaerobios	Amoxicilina/ clavulanato o ampicilina /sulbactama como en el apartado anterior	Eritromicina (500 mg VO c/6 h) o una fluoroquinolona	Siempre	
Golpe con el puño cerrado de un humano	Igual que la lesión oclusiva y además *Eikenella corrodens*	Ampicilina/ sulbactama como en el apartado anterior o imipenem (500 mg c/ 6 h)	Cefoxitina[c]	Siempre	Buscar afectación de tendones, nervios o articulaciones

Mono	Igual que en el caso de mordedura de humanos	Igual que en el caso de mordedura de humanos	Igual que en el caso de mordedura de humanos	Siempre	Si el mono que mordió es un macaco considerar la profilaxia contra el virus B, con aciclovir
Serpientes	*Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Proteus, Bacteroides fragilis,* especies de *Clostridium*	Ampicilina/ sulbactama, igual que en párrafos anteriores	Clindamicina y además TMP-SMX como en párrafos anteriores *o* una fluoroquinolona	En ocasiones, en particular con serpientes venenosas	Antiveneno contra la mordedura de serpientes venenosas
Roedores	*Streptobacillus moniliformis,* especies de *Leptospira, P. multocida*	Penicilina VK (500 mg VO c/6 h)	Doxiciclina (100 mg VO c/12 h)	A veces	—

[a] El antibiótico seleccionado se basará en datos de cultivos si se dispone de ellos. Las sugerencias de tratamiento empírico deben adaptarse a las circunstancias individuales y la situación local. Los regímenes IV se utilizan para sujetos hospitalizados. Puede aplicarse una sola dosis IV de antibióticos a personas que han sido dadas de alta después del tratamiento inicial.
[b] Se sugiere utilizar antibióticos con fin profiláctico en el caso de heridas graves o extensas, lesiones de la cara y aplastamientos; en casos en que puede haber afectación de huesos o articulaciones o coexiste otro cuadro patológico (consúltese el texto).
[c] Puede ser peligroso en individuos con una reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina.
Abreviatura: TMP-SMX, trimetoprin-sulfametoxazol.

MORDEDURAS DE OTROS MAMÍFEROS NO HUMANOS

- Monos del Viejo Mundo (especies de *Macaca*): por las mordeduras se puede transmitir el virus B del herpes (*Herpesvirus simiae*) que causa infecciones del SNC con grandes tasas de mortalidad.
- Focas, morsas y osos polares: las mordeduras pueden originar una infección supurada crónica conocida como *dedo de foca* probablemente por alguna especie de *Mycoplasma*.
- Roedores pequeños (y sus predadores): las mordeduras pueden transmitir la fiebre *sodoku* causada por *Streptobacillus moniliformis* (en Estados Unidos) o por *Spirillum minor* (en Asia).
  - La fiebre sodoku aparece después de que cicatrizó la herida inicial, signo que la diferencia de una infección aguda en la mordedura.
  - Las infecciones por *S. moniliformis* se manifiestan tres a 10 días después de la mordedura, como fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea y artralgias migratorias intensas, seguidos de la aparición de maculopápulas que abarcan las palmas y las plantas. La enfermedad evoluciona y culmina en la aparición de abscesos metastásicos, endocarditis, meningitis y neumonía.
    - La fiebre de Haverhill es una infección por *S. moniliformis* adquirida a través de leche o agua potable contaminadas y sus manifestaciones son similares a las descritas en párrafos anteriores.
  - Las infecciones por *S. minor* ocasionan dolor local, hinchazón violácea del sitio lesionado y linfangitis y linfanodepatía regional, una a cuatro semanas después de la mordedura, con una evolución hacia enfermedad sistémica inespecífica.

MORDEDURAS DE HUMANOS

- **Epidemiología**: las mordeduras de humanos se infectan 10 a 15% de las veces.
  - Las lesiones *oclusivas* son infligidas por la mordedura real; Las lesiones por el *puño cerrado* son consecuencia del golpe del puño de una persona contra los dientes de otra, y en ellas fácilmente surge infección grave.
  - Las lesiones por el *puño cerrado* son más comunes y de manera típica originan infecciones más graves (como artritis séptica, tenosinovitis).
- **Aspectos bacteriológicos**: consúltese el cuadro 27-1.

TRATAMIENTO MORDEDURAS DE MAMÍFEROS

- *Tratamiento de la herida*: el cierre de la herida es un aspecto en que no existe consenso en cuanto a mordeduras. Después de limpieza minuciosa, las heridas de la cara suelen saturarse, por razones estéticas y porque la abundancia de riego sanguíneo en la zona disminuye el riesgo de infecciones. En el caso de heridas en otras zonas del cuerpo, muchas autoridades en la materia no intentan el cierre primario, en su lugar prefieren lavar con abundante solución la herida, desbridar tejido desvitalizado, extraer cuerpos extraños y aproximar los bordes. Se puede emprender el cierre primario tardío después de superar el riesgo de infección. Las heridas puntiformes por mordeduras de gatos deben dejarse sin sutura, por la gran frecuencia con la que se infectan.
- *Antibioticoterapia*: cuadro 27-1. Por lo general los antibióticos se administran por tres a cinco días (como profilaxia en pacientes que acuden en las 8 h siguientes a la mordedura) o por 10 a 14 días (como tratamiento para las infecciones establecidas).
- *Otras medidas profilácticas*: la profilaxia antirrábica (inmunización pasiva con concentrado de inmunoglobulina antirrábica y vacunación activa con la vacuna antirrábica) se realiza en consulta con las autoridades sanitarias locales y públicas de la localidad. Se considera la posibilidad de aplicar un refuerzo antitetánico en sujetos que hayan sido vacunados, pero que no hayan recibido el refuerzo en los cinco años anteriores, y también se considera la inmunización primaria y la administración de concentrado inmunoglobulínico antitetánico en el caso de pacientes que no hayan sido vacunados contra el tétanos.

MORDEDURAS DE SERPIENTES VENENOSAS

- **Epidemiología**: a nivel mundial cada año se producen 1.2 a 5.5 millones de mordeduras de serpientes, con 421 000 a 1 841 000 intoxicaciones y 20 000 a 94 000 fallecimientos.
  - Las tasas de mordeduras son más elevadas en climas templados y tropicales, donde la población subsiste con agricultura y pesca manuales.

- Es difícil diferenciar entre las especies venenosas y no venenosas de serpientes; sus perfiles y distribución de color son muy desorientadores.

- **Manifestaciones clínicas**: el veneno de serpientes incluye mezclas complejas de enzimas y otras sustancias que inducen el derrame vascular, originan necrosis hística, afectan la cascada de la coagulación, inhiben los impulsos de nervios periféricos y afectan la función de órganos.
  - El cuadro inicial específico difiere moderadamente de una especie particular a otra de serpiente.
  - Las manifestaciones generales pueden incluir hipotensión, edema pulmonar, hemorragia, alteraciones del estado psíquico o parálisis (que incluye los músculos de la respiración).
- **Pronóstico**: en Estados Unidos, las tasas de mortalidad general para las mordeduras por serpientes venenosas es <1% en víctimas que reciben antiveneno; es sustancial la incidencia de pérdida funcional permanente en las extremidades mordidas.

TRATAMIENTO MORDEDURAS POR VÍBORAS VENENOSAS

TRATAMIENTO DE CAMPO

- Transportar a la víctima con la mayor rapidez posible a la zona en que se practica atención definitiva.
- Se inmoviliza la extremidad mordida y se coloca al nivel del corazón para disminuir la hemorragia y las molestias.
- *Debe evitarse todo lo siguiente:* las incisiones en el sitio de la mordedura, enfriar el sitio de lesión, valoración por curanderos tradicionales, torniquetes y los choques eléctricos porque estas medidas son ineficaces y pueden incrementar el daño hístico local.
- Si la víbora agresora es identificada con certeza y se sabe que su veneno es predominantemente neurotóxico, cabe recurrir a la inmovilización a presión (rodear toda la extremidad con una venda elástica, a presión de 40 a 70 mmHg en el caso de las extremidades superiores o 55 a 70 mmHg en las inferiores). La víctima debe transportarse a un sitio donde se le brinde atención médica, porque la caminata difundirá el veneno desde el sitio de la mordedura, sea cual sea su localización anatómica.

TRATAMIENTO HOSPITALARIO

- El personal debe vigilar y cuantificar en forma seriada los signos vitales, el ritmo cardiaco, la diuresis y la saturación de O_2 de manera minuciosa y buscar manifestaciones de disfunción de pares craneales (como ptosis) que puede preceder a la deglución difícil o a la disfunción respiratoria.
- Se identifica el nivel de hinchazón y la circunferencia de la extremidad afectada, con revisiones cada 15 min hasta que se haya estabilizado la hinchazón.
- Al inicio se trata el estado de choque con administración de solución salina isotónica (20 a 40 mL/kg por vía IV); de persistir la hipotensión, se intenta el uso de albúmina al 5% (10 a 20 mL/kg por vía IV) y vasopresores.
- Se inicia la búsqueda del antiveneno adecuado y específico en fecha oportuna en todos los casos en que haya una mordedura corroborada de víbora venenosa. En Estados Unidos se dispone de auxilio permanente en los centros regionales de control de intoxicaciones.

  1. Entre las indicaciones para administrar el antiveneno están cualquier manifestación de intoxicación sistémica (síntomas o signos sistémicos o anomalías de estudios de laboratorio), y manifestaciones locales graves y progresivas (como la hinchazón que va más allá de una articulación o que abarca más de la mitad de la extremidad agredida).
  2. Los médicos tratantes deben solicitar orientación de expertos herpetólogos en cuanto a las indicaciones y dosis del antiveneno. La duración de la administración del mismo depende de la especie de víbora agresora, pero múltiples dosis no son eficaces para revertir las respuestas a la mordedura, si ya están presentes (como insuficiencia renal, parálisis establecida o necrosis).
  3. A nivel mundial, es variable la calidad de los antivenenos; los índices de reacciones anafilactoides pueden rebasar 50% y ello ha hecho que algunas autoridades recomienden la administración previa de antihistamínicos por vía IV (difenhidramina, 1 mg/kg hasta un máximo de 100 mg; y cimetidina, 5 a 10 mg/kg hasta un máximo de 300 mg), o incluso la administración profiláctica de epinefrina por vías SC o IM (0.01 mg/kg hasta 0.3 mg).

CroFab, un antiveneno utilizado en Estados Unidos contra especies de víboras norteamericanas de fosetas conlleva poco riesgo de desencadenar alergias.

4. Se realiza un lapso de prueba con inhibidores de la acetilcolinesterasa en caso de víctimas con signos objetivos de disfunción neurológica, dado que dicho tratamiento puede originar mejoría en ese renglón en personas mordidas por víboras con neurotoxinas postsinápticas.

- Una vez iniciada la administración del antiveneno se eleva la extremidad afectada.
- Se actualiza la vacunación antitetánica.
- Se observa a los pacientes en busca del síndrome del compartimiento osteomuscular.
- Mantener en observación hospitalaria por al menos 24 h a los pacientes con signos de intoxicación. Se vigila a los pacientes con mordeduras "secas" mínimo por 8 h, porque muy a menudo aparecen los síntomas en forma tardía.

INTOXICACIONES POR ORGANISMOS MARINOS

- Gran parte del tratamiento de la intoxicación por organismos marinos es de sostén. Cabe recurrir al antiveneno específico si así conviene.

INVERTEBRADOS

- **Causas**: las lesiones por cnidocistos (células urticantes) de los hidroides, coral de fuego, medusas, fragata portuguesa y anémonas marinas originan síntomas clínicos similares de intensidad diferente. Otros invertebrados (como las esponjas de mar, gusanos anélidos o erizos marinos) poseen espinas con las que infligen picaduras dolorosas.
- **Manifestaciones clínicas**: inmediatamente después de la picadura surgen dolor (pungitivo, ardoroso y pulsátil), prurito y parestesias. Se han descrito manifestaciones neurológicas, de tubo digestivo, renales, cardiovasculares, respiratorias, reumatológicas y oculares.

TRATAMIENTO INTOXICACIONES POR INVERTEBRADOS MARINOS

- Es necesario descontaminar inmediatamente la piel con lidocaína (al 4%). A veces son eficaces el vinagre (ácido acético al 5%), maniobras como frotar alcohol (isopropanol al 40 a 70%), carbonato de sodio, papaína (reblandecedor de carnes, sin sazonadores), jugo de limón o de lima, amoníaco casero, aceite de oliva o azúcar, según la especie del organismo agresor.
- Rasurar la piel permite a veces eliminar los nematocistos restantes.
- Después de la descontaminación puede ser útil la aplicación de anestésicos, antihistamínicos o lociones de corticosteroides.
- Puede ser necesario el uso de narcóticos contra el dolor persistente.
- Los espasmos musculares pueden ceder con la administración de diazepam (2 a 5 mg en dosis crecientes, según sea necesario) o solución de gluconato de calcio al 10% por vía IV (5 a 10 mL).

VERTEBRADOS

- **Causa**: muchos vertebrados marinos como la pastinaca, los escorpénidos (como el pez león y la escorpina), bagres marinos y tiburones cornudos venenosos pueden causar intoxicaciones en humanos.
- **Manifestaciones clínicas**: depende del organismo agresor.
  – Pastinacas: pueden ocasionar intoxicación y una herida traumática. El veneno ocasiona dolor inmediato e intenso que puede persistir 48 h. La herida a menudo muestra isquemia y cicatriza con lentitud. Entre los efectos sistémicos están debilidad, arritmias, hipotensión, parálisis y en contadas ocasiones la muerte.

- Escorpinas: ante los efectos tóxicos de índole neuromuscular del veneno, las picaduras pueden ser letales y el sujeto puede fallecer en término de 6 a 8 h. El dolor local es inmediato e intenso y a veces dura días. Los efectos sistémicos son semejantes a los de la intoxicación por pastinaca.

TRATAMIENTO INTOXICACIONES POR VERTEBRADOS MARINOS

- En primer lugar se sumerge inmediatamente la zona afectada en agua caliente (no hirviendo) (45°C) por 30 a 90 min o hasta que la víctima perciba alivio notable del dolor. En el caso de dolor recurrente puede ser útil la inmersión mencionada en agua caliente.
- Se explora, desbrida y lava en forma vigorosa la herida después de utilizar anestésicos locales/regionales.
- Se dispone del antiveneno en el caso de intoxicación por escorpina y otros escorpiónidos venenosos. En Estados Unidos se debe poner en contacto con el centro de control toxicológico regional más cercano, en busca de auxilio.
- Se permite que las heridas curen por segunda intención o se traten por cierre primario tardío.
- Se actualiza la vacunación antitetánica.
- Se considera el uso de antibióticos sobre bases empíricas para proteger contra especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus* en heridas o intoxicaciones graves en hospedadores inmunodeficientes. También el espectro protector debe ampliarse para incluir especies de *Vibrio* si la herida se cierra en forma primaria.

INTOXICACIONES POR ORGANISMOS MARINOS

CIGUATERA

- **Epidemiología**: la ciguatera es la intoxicación no bacteriana más común, que proviene de peces, en Estados Unidos y muchos de los casos se localizan en Florida y Hawaii.
  - En términos generales, se afectan de 20 000 a 50 000 personas cada año.
  - Casi 75% de los casos las lesiones son causadas por barracuda, pargo, pez gato o mero que se encuentran en el océano índico, pacífico del sur y mar Caribe.
- **Patogenia:** la toxina de ciguatera se crea por microalgas, las cuales al ser consumidas por el pez permiten la acumulación de toxinas en la cadena alimentaria. En la carne y las vísceras de los peces con ciguatera se localizan tres ciguatoxinas importantes, CTX-1, -2 y -3, que no son afectadas por factores externos (como serían calor, frío, liofilización o ácido gástrico), y que por lo común no alteran el olor, el color o el sabor de la carne del pez.
- **Manifestaciones clínicas**: prácticamente todas las personas que consumen peces muestran afectación en término de 24 h e incluso en muchos los síntomas se manifiestan en término de dos a seis horas. El diagnóstico se confirma sobre bases clínicas.
  - Los síntomas pueden ser innumerables (se han señalado >150) e incluyen diarrea, vómito, dolor abdominal, manifestaciones neurológicas (parestesias, debilidad, fasciculaciones, ataxia), maculopápulas o vesículas e inestabilidad hemodinámica.
  - En término de tres a cinco días surge una manifestación patognomónica que es inversión de la percepción táctil del calor y el frío y que puede persistir durante meses.

TRATAMIENTO CIGUATERA

- El tratamiento incluye medidas de sostén y se basa en los síntomas.
- El prurito y las disestesias pueden mejorar con baños de agua fría en regadera, administración de 25 mg de hidroxicina VO cada 6 a 8 h o amitriptilina a razón de 25 mg VO dos veces al día.
- Por seis meses después del inicio de la enfermedad, los pacientes deben evitar la ingestión de pescado (fresco o congelado), mariscos, aceite de pescado, salsas de pescado o de mariscos, alcohol, nueces y aceites de nueces.

INTOXICACIÓN PARALÍTICA POR MOLUSCOS

- **Causas**: es un cuadro inducido por la ingestión de moluscos contaminados (que se alimentan por medio de filtros) como almejas, ostras, veneras y mejillones, que concentran toxinas químicas hidrosolubles, termoestables y estables en ácido.
  - La toxina paralítica mejor identificada y detectada más a menudo es la saxitoxina.
  - La cocción corriente no destruye las toxinas paralizantes de moluscos.
- **Manifestaciones clínicas**: en término de minutos a horas de haber ingerido los moluscos contaminados surgen parestesias en la boca (al inicio hormigueos y ardor y más tarde insensibilidad), para abarcar el cuello y zona distal de extremidades. Pueden ocurrir parálisis flácida e insuficiencia respiratoria 2 a 12 h más tarde; 12% de los pacientes fallecen, por lo general en un lapso de 18 horas.

TRATAMIENTO INTOXICACIÓN PARALÍTICA POR MOLUSCOS

- En caso de que el paciente reciba atención médica en término de horas de haber ingerido los moluscos, puede ser beneficioso el lavado gástrico y la irrigación estomacal con 2 L de solución de bicarbonato de sodio al 2%, así como la administración de carbón vegetal activado (50 a 100 g) y laxantes que no incluyan magnesio (como el sorbitol, 20 a 50 g).
- Es importante vigilar de manera seriada al paciente por al menos 24 h, en busca de parálisis respiratoria.

ESCÓMBRIDOS

- **Causas**: el cuadro en estos casos incluye la intoxicación histamínica por la descomposición bacteriana de escómbridos mal conservados o refrigerados de manera inadecuada (como atún, caballa, jurel, pez aguja, peto, bonito o barrilete).
  - Dicho síndrome también puede aparecer por el consumo de peces no escómbridos (como sardinas, arenque, tonina, casabe y coregónido).
  - En forma típica la carne de los peces tiene un regusto metálico o de pimienta intenso, pero su aspecto y sabor pueden ser normales.
  - La distribución de la descomposición es desigual en el propio pez, razón por la cual no todas las personas que consumen la carne se enfermarán.
- **Manifestaciones clínicas**: 15 a 90 min después de la ingestión, los pacientes referían parestesias bucales, dolor abdominal leve y náuseas; en casos graves, ocurre rubor cutáneo (que se exacerba por la exposición a los rayos ultravioletas), prurito, urticaria, edema angioneurótico, broncoespasmo, síntomas gastrointestinales e hipotensión.
  - Las manifestaciones por lo común muestran resolución en término de 8 a 12 h.
  - El cuadro puede empeorar en personas que reciben concomitantemente isoniazida, por la inhibición de la histaminasa en el aparato digestivo.

TRATAMIENTO INTOXICACIÓN POR ESCÓMBRIDOS

- El tratamiento comprende la administración de antihistamínicos (H_1 o H_2).
- Si el broncoespasmo es intenso puede administrarse un broncodilatador inhalado o epinefrina inyectada.

PICADURAS O MORDEDURAS DE ARTRÓPODOS

PICADURAS Y PARÁLISIS POR GARRAPATAS

- **Epidemiología**: en Estados Unidos, las garrapatas son portadoras importantes de enfermedades por vectores como la de Lyme, la babesiosis, la anaplasmosis y la ehrlichiosis.
- **Causa**: en tanto la garrapata se alimenta de sangre de sus hospedadores, sus secreciones pueden ocasionar reacciones locales, transmitir patógenos diversos, inducir un cuadro febril o causar parálisis. Las garrapatas blandas se fijan por <1 h en tanto que las duras pueden permanecer incluso >1 semana.

- **Manifestaciones clínicas**: excepto en el caso de enfermedades por garrapatas, muchas de las manifestaciones de las picaduras de ellas ceden por sí solas después de que se desprende el artrópodo.
  - La fiebre inducida por garrapatas, que se acompaña de cefalea, náuseas y malestar general, muestra resolución ≤36 h después de eliminar el artrópodo.
  - La parálisis por garrapatas es un cuadro fláccido ascendente por una toxina en la saliva del vector, que origina bloqueo neuromuscular y disminución de la conducción nerviosa.
    - La debilidad inicia en las extremidades inferiores ≤6 días después de que se adhiere la garrapata, y asciende en forma simétrica hasta llegar a la parálisis completa de las extremidades y de los pares craneales.
    - Hay disminución o desaparición de los reflejos tendinosos profundos, pero la exploración sensitiva y el líquido obtenido por punción lumbar aportan datos normales.
    - La eliminación del artrópodo origina mejoría en término de horas, pero si éste permanece, al final el cuadro puede culminar en parálisis respiratoria y muerte.

TRATAMIENTO PICADURAS Y PARÁLISIS POR GARRAPATAS

- Las garrapatas deben eliminarse con pinzas aplicadas cerca del punto de inserción, y después debe desinfectarse el sitio.
- Los pacientes que fueron mordidos por una garrapata en regiones donde la enfermedad de Lyme es endémica pueden recibir una dosis oral profiláctica de doxiciclina (200 mg) en las 72 h siguientes a la eliminación de la garrapata.
- La eliminación de la garrapata en término de 36 h de haber estado fijada, por lo común evita la transmisión de los agentes de la enfermedad de Lyme, babesiosis, anaplasmosis y ehrlichiosis.

PICADURAS DE ARÁCNIDOS

Picaduras de araña reclusa

Epidemiología: La araña reclusa parda aparece más bien en las zonas meridional y Medio Oeste de Estados Unidos y sus congéneres se identifican en todo el Continente Americano, África y el Oriente Cercano. Las arañas sólo en contadas ocasiones pican a los humanos, en forma corriente, si son amenazadas o se les comprime contra la piel.

Manifestaciones clínicas

- Muchas de las picaduras por la araña reclusa parda ocasionan lesiones menores, que incluyen edema y eritema, aunque a veces se observa necrosis intensa de la piel y tejido subcutáneo así como hemólisis sistémica.
- En cuestión de horas, el sitio de la picadura duele y ocasiona prurito, con induración central rodeada de zonas de isquemia y eritema.
- Luego de tres días de la picadura, puede haber fiebre y otras manifestaciones sistémicas inespecíficas.
- De manera típica las lesiones muestran resolución en un plazo de dos a tres días, pero en casos graves puede quedar una gran úlcera y una cicatriz "deprimida", que para desaparecer necesita meses o años.

TRATAMIENTO PICADURAS DE ARAÑA RECLUSA

- El tratamiento inicial incluye reposo, aplicación de hielo, compresión y elevación (RICE), administración de analgésicos, antihistamínicos, antibióticos y profilaxia antitetánica, según convenga.
- El desbridamiento o la ablación quirúrgica tempranos de la herida sin cierre de la misma retrasa la cicatrización.

Picaduras de la araña viuda negra

Epidemiología: en el sudeste de Estados Unidos abunda la araña viuda negra que se identifica por una imagen de "reloj de arena" roja en el abdomen ventral negro y brillante. Otras especies de *Latrodectus* aparecen en diversas zonas templadas y subtropicales del planeta.

Patogenia: la hembra de la araña viuda negra produce una neurotoxina potente que se une irreversiblemente a los nervios presinápticos terminales y origina la liberación y agotamiento de acetilcolina y otros neurotransmisores en las terminaciones presinápticas.

Manifestaciones clínicas
- En término de 60 min, los calambres dolorosos se propagan desde el punto de la picadura a grandes músculos de las extremidades y el tronco.
- La rigidez muscular extrema de músculos del vientre y el dolor en ellos puede remedar la peritonitis, pero el abdomen no duele al tacto.
- Otras manifestaciones son similares a las observadas con la dosis excesiva de acetilcolina (como sialorrea, epífora, micción y defecación; molestias del tubo digestivo y emesis).
- El dolor a veces cede en término de las primeras 12 h, pero puede reaparecer durante semanas.
- Puede ocurrir paro respiratorio, hemorragia cerebral e insuficiencia cardiaca.

TRATAMIENTO PICADURAS DE ARAÑA VIUDA NEGRA

- El tratamiento comprende reposo, aplicación de hielo, compresión y elevación, así como profilaxia antitetánica.
- El uso de antiveneno se ha visto limitado por su eficacia cuestionable y por preocupaciones con respecto a la anafilaxia y enfermedad del suero.

PICADURAS DE ALACRANES (ESCORPIONES)

Epidemiología: Sólo unas 30 de las casi 1 000 especies de alacranes producen venenos que pueden ser letales; éstos causan >5 000 muertes a nivel mundial cada año. Entre los alacranes en Estados Unidos solamente el (*Centruroides sculpturatus* o *C. exilicauda*) produce un veneno que puede ser letal.

Manifestaciones clínicas: la gravedad de los síntomas depende de la especie de escorpión en particular. En Estados Unidos el escorpión de corteza (*Centruroides sculpturatus*) produce síntomas que avanzan a gravedad máxima en alrededor de 5 h y por lo general ceden en uno a dos días, aunque el dolor y las parestesias pueden persistir por semanas.

- Alacrán arbóreo: por lo común no surge hinchazón, y la percusión en el área afectada (prueba de percusión) intensifica el dolor, las parestesias y la hiperestesia. En cuestión de horas surgen disfunción de pares craneales e hiperexcitabilidad de músculos estriados. Entre las complicaciones están taquicardia, arritmias, hipertensión, hipertermia, rabdomiólisis, acidosis y a veces paro respiratorio letal.
- Fuera de Estados Unidos las intoxicaciones por alacranes pueden originar la liberación masiva de catecolaminas endógenas, y surgir crisis de hipertensión, arritmias, edema pulmonar y daño del miocardio.

TRATAMIENTO PICADURAS DE ALACRÁN

- La picadura de especies con veneno no mortal sólo necesitan de la aplicación de compresas de hielo, analgésicos o antihistamínicos.
- En las intoxicaciones graves las medidas intensivas de sostén incluyen apósitos a presión y compresas heladas para disminuir la absorción del veneno.
- El goteo IV continuo de midazolam es útil para controlar la agitación y los movimientos musculares involuntarios.
- El antiveneno de *C. sculpturatus* administrado por vía IV rápidamente corrige la disfunción de los pares craneales y los síntomas musculares.

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

Epidemiología: los himenópteros comprenden abejas, avispas, avispones, avispas con pintas amarillas y hormigas. Cada año en Estados Unidos mueren alrededor de 100 personas por picaduras de

himenópteros y casi todas ellas son causadas por reacciones alérgicas a su veneno. Se calcula que 0.4 a 4.0% de la población estadounidense presenta hipersensibilidad de tipo inmediato a las picaduras de insectos.

Manifestaciones clínicas

- Las picaduras no complicadas causan dolor, una reacción de roncha y eritema y edema local que cede en término de horas.
- Las picaduras múltiples (por avispas, abejorros y hormigas) pueden ocasionar vómito, diarrea, edema generalizado, disnea, hipotensión, rabdomiólisis, insuficiencia renal y muerte.
- Son poco comunes las reacciones locales grandes (>10 cm) (p. ej., con eritema, edema, aumento de la temperatura, dolor espontáneo) que progresen a lo largo de uno o dos días; se comportan como celulitis, pero de hecho son reacciones de hipersensibilidad. Tales reacciones ocurren con exposiciones subsiguientes pero rara vez se acompañan de anafilaxia.
- En término de 10 min de ocurrida la picadura surgen reacciones graves (en raras ocasiones >5 h) e incluyen edema en la zona superior de vías respiratorias, broncoespasmo, hipotensión, choque y muerte.

TRATAMIENTO PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

- Es importante extraer de inmediato los aguijones que quedan dentro de la piel al tomarlos con pinzas o rasparlos con una hoja cortante o la uña de un dedo.
- El sitio debe desinfectarse y aplicar compresas heladas para lentificar la dispersión del veneno.
- Los síntomas pueden ceder si se eleva el sitio en que está la picadura y se administran analgésicos, antihistamínicos orales y se aplica calamina en loción tópica.
- Las grandes reacciones locales obligan a usar un ciclo breve de glucocorticoides.
- La anafilaxia se trata con clorhidrato de epinefrina (0.3 a 0.5 mL de una solución al 1:1 000 por vía SC cada 20 a 30 min, según se necesite). En caso de estado de choque profundo, está indicada la administración de epinefrina (2 a 5 mL de una solución al 1:10 000 por inyección intravenosa lenta). Se observa al paciente por 24 h en busca de anafilaxia recurrente.
- Los individuos con antecedente de alergia a picaduras de insectos deben llevar consigo un “equipo” contra picaduras y solicitar inmediatamente la atención médica después de utilizar dicho equipo. Los adultos con antecedente de anafilaxia deben ser sometidos a desensibilización.



Para una revisión más detallada, véase Madoff LC, Pereyra F: Complicaciones infecciosas de las mordeduras, cap. 167e; Auerbach PS, Norris RL: Trastornos causados por mordedura por víboras venenosas y exposición a animales marinos, cap. 474, p.; y Pollack RJ: Infestaciones por ectoparásitos y lesiones por artrópodos, cap. 475, p., en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

28 Fiebre, hipertermia y exantema

DEFINICIONES

- *Temperatura.* el centro termorregulador hipotalámico equilibra el exceso de producción de calor generado por la actividad metabólica en músculo e hígado disipando el calor de la piel y los pulmones para mantener una temperatura corporal normal de 36.8°C ± 0.4°C, con una variación diurna (más baja en el horario a.m. y más alta en el horario p.m.
- *Fiebre.* una elevación de la temperatura corporal (>37.2°C por la mañana y >37.7°C por la noche) junto con un incremento del punto termostático hipotalámico.
- *Fiebre de origen desconocido* (FUO): temperatura >38.3°C en dos o más ocasiones y enfermedad con duración ≥3 semanas, sin estado de inmunodepresión conocido y sin datos radiológicos o de laboratorio que sugieran la causa.
- *Hiperpirexia.* temperatura >41.5°C que puede ocurrir con infecciones graves pero que son más frecuentes en caso de hemorragias del sistema nervioso central.
- *Hipertermia.* Incremento no controlado de la temperatura corporal que sobrepasa la capacidad del cuerpo para perder calor sin ningún cambio en el punto termostático hipotalámico. La hipertermia no conlleva la formación de moléculas pirógenas.
- *Pirógeno.* Toda sustancia productora de fiebre, incluidos pirógenos exógenos (p. ej., toxinas microbianas, lipopolisacárido, superantígenos) y citocinas pirógenas (p. ej., IL-1, IL-6, TNF).

FIEBRE

- **Patogenia.** El punto termostático hipotalámico aumenta y ocasiona vasoconstricción periférica (es decir, conservación del calor). El paciente siente frío a consecuencia de la desviación de la sangre hacia los órganos internos. Los mecanismos de producción de calor (p. ej., estremecimiento, aumento de la termogénesis hepática) ayudan a incrementar la temperatura corporal hasta el nuevo punto termostático. Los incrementos de la prostaglandina E_2 en sangre periférica contribuyen a las mialgias y artralgias inespecíficas que a menudo acompañan a la fiebre. Cuando el punto termostático vuelve a disminuir por la resolución o el tratamiento de la fiebre, comienzan los procesos de pérdida de calor (es decir, vasodilatación periférica y diaforesis).
- **Causa.** La mayor parte de las fiebres se relacionan con infecciones autolimitadas (por lo general virales) y obedecen a causas que son fáciles de identificar.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Fiebre

- *Anamnesis.* Es indispensable un interrogatorio detallado con especial atención a la sucesión cronológica de las manifestaciones clínicas (p. ej., en el caso del exantema, el lugar de inicio, dirección y rapidez de diseminación; véase adelante) y la relación de los síntomas con los fármacos, la exposición a mascotas, el contacto con enfermos, contactos sexuales, viajes, traumatismo y si el paciente es portador de prótesis.
- *Exploración física.* Debe ser minuciosa. La toma de temperatura se realiza en la misma región. Se observan las posibles disociaciones de temperatura y pulso (bradicardia relativa); a veces se presentan, por ejemplo, en caso de fiebre tifoidea, brucelosis, leptospirosis o fiebre

artificial. Se presta atención detallada a cualquier exantema y se definen con precisión sus características sobresalientes.

1. Tipo de lesión (p. ej., mácula, pápula, nódulo, vesícula, pústula, púrpura, úlcera; véase detalles en **capítulo 59**), configuración (p. ej., anular o en diana), disposición, distribución (p. ej., central o periférica).
2. Clasificación del exantema.
   a. Exantemas maculopapulosos de distribución central (p. ej., exantemas virales, erupciones exantematosas provocadas por fármacos).
   b. Exantemas periféricos (p. ej., fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, sífilis secundaria, endocarditis bacteriana.
   c. Eritemas descamativos confluentes (p. ej., síndrome de choque tóxico).
   d. Exantemas vesiculobulosos (p. ej., varicela, infección primaria por HSV, ectima gangrenoso).
   e. Exantemas pseudourticariales. Cuando hay fiebre, por lo general por vasculitis urticarial a consecuencia de enfermedad por suero, enfermedades del tejido conjuntivo, infecciones (virus de la hepatitis B, enterovirus o parásitos) o neoplasias malignas (sobre todo linfoma).
   f. Erupciones nodulares (p. ej., infección micótica diseminada, eritema nodular, síndrome de Sweet).
   g. Erupciones purpúricas (p. ej., meningococcemia, fiebre hemorrágica viral, gonococcemia diseminada).
   h. Erupciones con úlceras o escaras (p. ej., enfermedades por rickettsias, tularemia, carbunco.

- *Pruebas de laboratorio.* Biometría hemática completa con diferencial, tasa de eritrosedimentación (ESR) y proteína C reactiva; otras pruebas dependerán de los antecedentes y la exploración física.

TRATAMIENTO FIEBRE

- Son útiles los antipiréticos en las infecciones virales o bacterianas frecuentes y pueden aliviar los síntomas sin lentificar la resolución de la infección. No obstante, puede ser beneficioso no administrar antipiréticos, para valorar la eficacia de un antibiótico específico o para diagnosticar trastornos con disociaciones de la temperatura y el pulso o fiebres recidivantes (p. ej., infección por *Plasmodium* o de *Borrelia* sp).
- Se recomienda el tratamiento de la fiebre en pacientes con alteraciones preexistentes de la función cardiaca, pulmonar o del sistema nervioso central para reducir la demanda de oxígeno.
- Ácido acetilsalicílico, NSAID y glucocorticoides son antipiréticos eficaces. Se prefiere el paracetamol porque no encubre los signos de inflamación, no altera la función de las plaquetas y no se acompaña de síndrome de Reye.
- Los pacientes con hiperpirexia se tratan con sábanas enfriadoras además de los antipiréticos orales.

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

- **Etiología:** la FUO es causada más a menudo por presentación atípica más que por una enfermedad muy poco común. La causa más común de FUO puede clasificarse como de origen infeccioso, neoplásico o enfermedades inflamatorias no infecciosas (NIID; p. ej., "colagenopatías o enfermedades reumáticas", síndromes de vasculitis y trastornos granulomatosos). La frecuencia de cada categoría difiere entre los diferentes países occidentales y los países en otras regiones del mundo. Las infecciones, neoplasias y NIID representan 22, 11 y 23% de los casos occidentales, respectivamente, mientras que para otras regiones geográficas corresponden al 43, 16 y 23%.

– Las presentaciones atípicas de endocarditis, diverticulitis, osteomielitis vertebral y tuberculosis extrapulmonar representan los diagnósticos infecciosos más comunes.
– Los NIID más comunes que producen FUO son vasculitis de grandes vasos, polimialgia reumática, sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar y enfermedad de Still de inicio en la edad adulta.
– Entre las neoplasias, la causa más común de FUO es con mucho el linfoma maligno. La fiebre en ocasiones precede a la linfadenopatía detectable por exploración física.

ESTUDIO DEL PACIENTE
FUO

En la figura 28-1 se muestra un método estructurado para la valoración del paciente con FUO. El paso más importante en el estudio diagnóstico es la investigación de los indicios diagnósticos potenciales a través de una anamnesis completa y repetida y mediante la exploración física. La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa combinada con CT en dosis bajas (FDG-PET/CT) pueden utilizarse para guiar pruebas diagnósticas adicionales (p. ej., biopsias y cultivos dirigidos) y ayuda en el diagnóstico final en 54% de los casos de FUO.

TRATAMIENTO FUO

Debe evitarse la antibioticoterapia empírica, glucocorticoides o antituberculosos en casos de FUO, con excepción de aquellos pacientes con deterioro rápido de la enfermedad después de que las pruebas diagnósticas no han proporcionado un resultado definitivo.

- La inestabilidad hemodinámica y la neutropenia pueden favorecer tratamientos empíricos con antibióticos que suelen ser ineficaces.
- Se evita el uso de glucocorticoides y NSAID a menos que se hayan descartado infección y linfoma maligno y a menos que sea probable que exista una enfermedad antiinflamatoria debilitante o que ponga en riesgo la vida.
- La anakinra, una forma recombinante de antagonistas del receptor de IL-1 natural antagonizan la actividad de IL-1α e IL-1β y es extremadamente eficaz en el tratamiento de muchos síndromes autoinmunitarios. Debe considerarse un ciclo terapéutico con anakinra en pacientes con FUO en quienes no se estableció el diagnóstico después de una etapa larga de pruebas diagnósticas.

Pronóstico. Cuando no se identifica ningún origen subyacente de la FUO después de la observación prolongada (>6 meses), el pronóstico por lo general es favorable.

HIPERTERMIA

- **Causas.** la exposición al calor exógeno (p. ej., insolación) y la producción de calor endógeno (p. ej., hipertermia provocada por fármacos, hipertermia maligna) son dos mecanismos mediante los cuales la hipertermia puede originar temperaturas internas peligrosamente altas.
  – *Golpe de calor*: consiste en la falla termorreguladora acompañada de un entorno cálido; puede clasificarse como *golpe de calor de esfuerzo* (p. ej., realizar ejercicio en un ambiente cálido o muy húmedo) o *clásico* (típicamente ocurre en pacientes con enfermedades crónicas que están predispuestos a enfermedades relacionadas con el calor).
- **Manifestaciones clínicas:** temperatura central alta asociada a un antecedente pertinente (exposición al calor, determinados fármacos) y sequedad de la piel, alucinaciones, delirio, dilatación pupilar, rigidez muscular o incremento de las concentraciones de creatina fosfocinasa.
- **Diagnóstico.** puede ser difícil distinguir la fiebre de la hipertermia. Los antecedentes clínicos suelen ser muy útiles (p. ej., un antecedente de exposición al calor o tratamiento con fármacos que interfieren en la termorregulación).

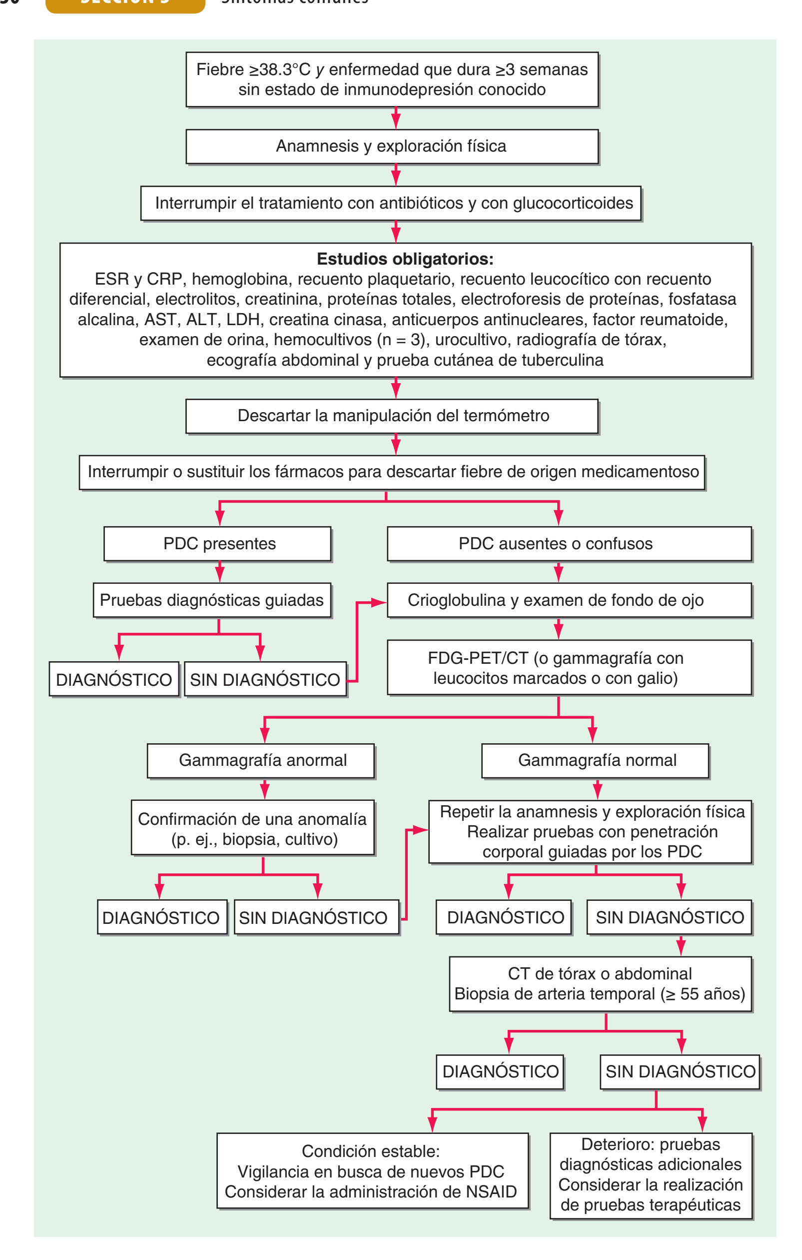


FIGURA 28-1 Método estructurado para pacientes con fiebre de origen desconocido (FUO). ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CRP, proteína C reactiva; ESR, tasa de eritrosedimentación; FDG-P/CT, tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa combinada con CT en dosis baja; LDH, lactato deshidrogenasa; PDC, indicios diagnósticos potenciales (signos, síntomas y anomalías que señalan al diagnóstico potencial); NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

- Los pacientes *hipertérmicos* tienen piel seca y caliente; los antipiréticos no reducen la temperatura corporal.
- Los pacientes *febriles* pueden tener piel fría (a consecuencia de la vasoconstricción) o piel caliente y húmeda; los antipiréticos por lo general producen alguna reducción de la temperatura corporal.

TRATAMIENTO HIPERTERMIA

- Antes de iniciar el enfriamiento, debe considerarse la intubación endotraqueal, medición de la CVP y vigilancia continua de la temperatura central.
- El enfriamiento por evaporación (rociar agua fresca sobre piel expuesta mientras se dirige un ventilador sobre la piel humedecida) es la técnica más eficaz y práctica para reducir la temperatura corporal. Los métodos con penetración corporal (p. ej., administración IV de soluciones parenterales frías, lavado torácico y peritoneal con agua fría, derivación cardiopulmonar) son eficaces pero rara vez se utilizan.
- Dado el riesgo de deshidratación, deben administrarse líquidos IV según sean necesarios. La CVP, en particular en el golpe de calor clásico, puede ser notablemente elevada; en pocas ocasiones podría ser necesario medir la presión de enclavamiento en la arteria pulmonar con catéter para guiar la administración de soluciones parenterales.



Para una revisión más detallada, véase Kaye KM, Kaye ET: Atlas de exantemas relacionados con fiebre, Cap. 25e; Dinarello CA, Porat R: Fiebre, cap. 23, pág.; Kaye ET, Kaye KM: Fiebre y exantema, cap. 24, pág.; y Bleeker-Rovers CP, van der Meer JWM: Fiebre de origen desconocido, cap. 26, pág. en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

29 Fatiga generalizada

La *fatiga* es una de las quejas más frecuentes de los pacientes. Casi siempre se refiere a una sensación inespecífica de falta de energía, o una sensación de llegar casi al agotamiento después de un esfuerzo relativamente pequeño. La fatiga debe distinguirse de la *debilidad* neurológica verdadera, que describe una disminución en el poder normal de uno o más músculos (cap. 53). No es infrecuente en los pacientes, sobre todo en ancianos, que se presenten con falta generalizada de progreso, la cual puede incluir elementos de fatiga y debilidad, según la causa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como las causas de fatiga generalizada son numerosas, se debe realizar una anamnesis, revisión por sistemas y exploración física minuciosos para reducir el campo de causas probables. La anamnesis y la revisión por sistemas deben enfocarse en el tiempo de inicio de la fatiga y su progresión. ¿Ha durado días, semanas o meses? Es necesario revisar las actividades de la vida, ejercicio, hábitos alimenticios, apetito, prácticas sexuales y hábitos de sueño; también se buscan manifestaciones de depresión y demencia. Se revisan antecedentes de viaje y posibles exposiciones a agentes infeccio-

sos, además de la lista de fármacos. La revisión por sistemas a veces aporta indicios importantes sobre el compromiso de sistemas orgánicos. Los antecedentes médicos pueden mostrar precursores potenciales del cuadro actual, como una neoplasia maligna o problemas cardiacos previos. En la exploración física, se valora en especial, el peso y estado nutricional, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, masas abdominales, palidez, exantema, insuficiencia cardiaca, soplos cardiacos, articulaciones dolorosas, puntos gatillo y evidencia de debilidad o anormalidades neurológicas. El hallazgo de debilidad verdadera o parálisis obliga a considerar trastornos neurológicos (cap. 53).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La identificación de la causa de la fatiga puede ser uno de los problemas diagnósticos más difíciles porque el diagnóstico diferencial es muy amplio, incluye infecciones, neoplasias malignas, enfermedad cardiaca, trastornos endocrinos, enfermedad neurológica, depresión y anormalidades graves de cualquier sistema orgánico, además de los efectos secundarios de muchos fármacos (cuadro 29-1). Los síntomas de fiebre y pérdida de peso desvían la atención hacia causas infecciosas, mientras que los síntomas de disnea progresiva señalan causas cardiacas, pulmonares o renales. Un cuadro que incluye artralgia sugiere la posibilidad de un trastorno reumatológico. Es posible que un tumor maligno previo, considerado curado o en remisión, haya recurrido o causado metástasis diseminadas. El antecedente de cardiopatía valvular o miocardiopatía podría indicar un trastorno

CUADRO 29-1 Causas potenciales de fatiga generalizada

Categoría de enfermedad	Ejemplos
Infección	VIH, tuberculosis, enfermedad de Lyme, endocarditis, hepatitis, sinusitis, micosis, virus Epstein-Barr (EBV), paludismo (fase crónica)
Enfermedad inflamatoria	Artritis reumatoide, polimialgia reumática, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, sarcoidosis
Cáncer	Pulmonar, gastrointestinal, prostático, leucemia, linfoma, metástasis
Psiquiátrica	Depresión, alcoholismo, ansiedad crónica
Metabólica	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus, enefermedad de Addison, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, hipopituitarismo (TSH, ACTH, deficiencia de hormona de crecimiento, enfermedad de McArdle)
Desequilibrio electrolítico	Hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia
Nutrición, deficiencia de vitaminas	Inanición; deficiencia de hierro, vitamina B_{12}, ácido fólico, vitamina C (escorbuto), tiamina (beriberi)
Neurológicas	Esclerosis múltiple, miastenia grave, demencia
Cardiacas	Insuficiencia cardiaca, cardiopatía coronaria, enfermedad valvular, miocardiopatía
Pulmonares	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar crónica, sarcoidosis
Trastornos del sueño	Apnea durante el sueño, insomnio, síndrome de piernas inquietas
Gastrointestinales	Enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, hepatitis crónica, cirrosis
Hematológicas	Anemia
Renales	Insuficiencia renal
Fármacos	Sedantes, antihistamínicos, narcóticos, bloqueadores β y muchos otros fármacos

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; TSH, hormona estimulante del tiroides.

que se descompensó. Es factible que el tratamiento de la enfermedad de Graves haya causado hipotiroidismo. La apnea del sueño es un trastorno subdiaagnosticado y es una causa común de fatiga inexplicada. Siempre deben revisarse cambios en los fármacos, ya sea que se hayan suspendido o iniciado en fecha reciente. Casi cualquier medicamento tiene la posibilidad de causar fatiga. Sin embargo, una relación temporal con un fármaco no elimina otras causas, ya que muchos pacientes reciben fármacos nuevos en un esfuerzo por corregir sus molestias. Debe valorarse cada fármaco y las dosis, en especial en pacientes ancianos en quienes la polifarmacia y las dosis inapropiadas o mal entendidas son causa frecuente de fatiga. También es importante la evolución temporal del cuadro actual. Es más probable que las presentaciones indolentes a lo largo de meses o años se relacionen con una falla orgánica de progresión lenta o alteraciones endocrinas, mientras que una evolución más rápida en semanas o meses sugiere infección o neoplasia maligna.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La elección de pruebas de laboratorio e imágenes debe guiarse con la anamnesis y la exploración física. Sin embargo, la biometría hemática con diferencial, electrolitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa, calcio y pruebas de función hepática son útiles en la mayoría de los pacientes con fatiga indiferenciada, porque estas pruebas descartan muchas causas y pueden aportar indicios sobre trastornos no sospechados. De igual manera, la radiografía torácica ayuda a valorar con rapidez muchos posibles trastornos, incluidos insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar o neoplasia maligna oculta que pudieran detectarse en pulmones o estructuras óseas. Las pruebas subsiguientes dependen de los resultados iniciales y de la valoración clínica de los diagnósticos diferenciales probables.

Por ejemplo, el hallazgo de anemia indica la necesidad de valorar si tiene características de deficiencia de hierro o hemólisis, lo que reduce las posibles causas. La hiponatremia podría ser resultado de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal o fármacos, o por disfunción cardiaca, pulmonar, hepática o renal subyacentes. Un recuento elevado de leucocitos aumenta la probabilidad de infección o neoplasia maligna. Por tanto, la estrategia casi siempre es aquella que reúna información en una forma secuencial, pero que sea rentable para reducir el diagnóstico diferencial en forma progresiva.

TRATAMIENTO FATIGA GENERALIZADA

Éste se basa en el diagnóstico, si se conoce. Muchos trastornos, como las alteraciones metabólicas, nutricionales o endocrinas, pueden corregirse en poco tiempo con el tratamiento adecuado de las causas subyacentes. También puede iniciarse el tratamiento específico para muchas infecciones, como tuberculosis, sinusitis o endocarditis. Los pacientes con trastornos crónicos, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal o enfermedad hepática se benefician con intervenciones que favorecen la función del órgano o que corrigen los problemas metabólicos relacionados, y tal vez sea posible mejorar en forma gradual la condición física. En enfermos con cáncer, la fatiga puede ser consecuencia de la quimioterapia o radiación y se resuelve con el tiempo; el tratamiento de la anemia, deficiencia nutricional, hiponatremia o hipercalcemia relacionados puede elevar el nivel de energía. Cuando se inicia la sustitución en casos de trastornos tiroideos por lo común hay mejoría. El tratamiento de la depresión o trastornos del sueño, ya sean causas primarias de la fatiga o secundarias a algún trastorno médico, es beneficioso. Se cuenta con diversos tratamientos para la apnea del sueño, lo que incluye la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). Debe considerarse la suspensión de fármacos que pudieran contribuir a la fatiga, aunque se debe pensar que deben sustituirse por otros fármacos para el trastorno subyacente. En pacientes ancianos, se puede mejorar la fatiga al realizar ajuste de la dosis de los fármacos (por lo común disminuirla) y restringir el régimen sólo a los fármacos esenciales.

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

El síndrome de fatiga crónica (CFS) se caracteriza por fatiga debilitante y varias molestias físicas, constitucionales y neuropsicológicas relacionadas. La mayoría de los pacientes (casi 75%) son mujeres, por lo general entre 30 y 45 años de edad. Los *Centers for Disease Control and Prevention* desarrollaron criterios diagnósticos para el CFS con base en síntomas y la exclusión de otras enfermedades (**cuadro 29-2**). La causa se desconoce, aunque a menudo las manifestaciones clínicas aparecen después de una enfermedad viral (fiebre Q, enfermedad de Lyme, mononucleosis u otras enfermedades virales). Muchos estudios han intentado, sin éxito, vincular al CFS con la infección por virus Epstein-Barr, un retrovirus o un enterovirus (incluidos leucemia murina, virus relacionados con retrovirus) y muchos otros. El CFS puede ser causado por más de un agente infeccioso o por respuestas inmunitarias posinfecciosas. También se ha identificado al estrés físico o psicológico como factor predisponente. Algunos expertos creen que en el fondo, el CFS es un trastorno psiquiátrico; 50 a 66% de los pacientes presenta depresión.

El CFS se mantiene como un diagnóstico de exclusión y ninguna prueba de laboratorio puede establecer el diagnóstico ni medir su gravedad. Al parecer, dicho síndrome no progresa pero por lo común tiene una evolución prolongada. La tasa media de recuperación anual es de 5% (rango 0 a 31%) con una tasa de mejoría de 39% (rango 8 a 63%).

El tratamiento del CFS inicia con el reconocimiento por parte del médico de la afectación de la vida diaria del paciente. Se debe informar al paciente del conocimiento reciente del CFS, y ofrecerle asesoría general sobre el tratamiento de la enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) alivian la cefalea, el dolor difuso y la fiebre. Es importante el sueño regular y adecuado. Los antihistamínicos o descongestionantes son útiles para síntomas de rinitis o sinusitis. Aunque es probable que el paciente se resista a diagnósticos psiquiátricos, los rasgos de depresión y ansiedad pueden justificar el tratamiento. Los antidepresivos no sedantes mejoran el estado de ánimo y el trastorno del sueño, también pueden atenuar la fatiga. Las terapias de conducta cognitiva (CBT) y de ejercicio graduado (GET) han resultado eficaces en el tratamiento de algunos pacientes.

CUADRO 29-2 Criterios de los CDC para el diagnóstico de CFS

Se considera el diagnóstico de CFS si se satisfacen tres criterios que se muestran a continuación:

1 El individuo ha padecido fatiga crónica intensa por seis o más meses consecutivos que no está relacionada con el esfuerzo o con otras enfermedades relacionadas con fatiga (es necesario descartar estos trastornos por el médico después de que se hayan realizado las pruebas diagnósticas pertinentes).

2 La fatiga interfiere significativamente con las actividades cotidianas y laborales.

3 El individuo ha padecido cuatro o más de los siguientes ocho síntomas:

- Malestar general después del esfuerzo que dura más de 24 h
- Sueño no reparador
- Alteración significativa de la memoria a corto plazo o de la concentración
- Dolor muscular
- Dolor multiarticular sin hinchazón o eritema
- Cefaleas con un tipo, patrón o intensidad nuevos
- Dolor cervical o en los ganglios linfáticos axilares
- Dolor faríngeo es frecuente o recurrente

Abreviaturas: CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CFS, síndrome de fatiga crónica.
Tomado de: www.cdc.gov/cfs/diagnosis/index.html



Para una revisión más detallada, véase Aminoff MJ: Causas neurológicas de debilidad y parálisis, cap. 30, p.; Czeisler CA, Scammell TE, Saper CB; Trastornos del sueño, cap. 38, p.; Robertson RG, Jameson LJ: Pérdida involuntaria de peso, cap. 56, p.274; Bleijenberg G, van der Meer JWM: Síndrome de fatiga crónica, cap. 464e; Reus VI: Trastornos mentales, cap. 466, p. 2708, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

30 Pérdida de peso

La pérdida de peso significativa no intencional en una persona que se encontraba sana a menudo es un anuncio de enfermedad sistémica. La anamnesis sistemática siempre debe incluir preguntas sobre cambios en el peso corporal. Las fluctuaciones rápidas de peso en cuestión de días sugiere pérdida o aumento de líquido, mientras que los cambios a largo plazo casi siempre indican cambios en la masa corporal. La pérdida de 5% del peso corporal en un intervalo de seis a 12 meses obliga a una valoración adicional. En personas de alrededor de 80 años de edad, la pérdida gradual de peso es fisiológica, pero en este grupo demográfico también está incrementado el riesgo de neoplasias y otras enfermedades graves.

ETIOLOGÍA

Las principales causas de pérdida de peso involuntaria pueden clasificarse en cuatro categorías, 1) neoplasias malignas, 2) enfermedades inflamatorias o infecciosas crónica, 3) trastornos metabólicos, o 4) trastornos psiquiátricos (**cuadro 30-1**). En los ancianos, las causas más frecuentes de pérdida de peso son depresión, cáncer y enfermedad gastrointestinal benigna. Los cánceres pulmonares y gastrointestinales son las neoplasias malignas más frecuentes en pacientes que presentan pérdida de peso. En personas más jóvenes deben considerarse diabetes mellitus, hipertiroidismo, anorexia nerviosa e infección, sobre todo por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En ausencia de registros, los cambios en la distancia de ajuste en el cinturón o el ajuste de la ropa ayudan a determinar la pérdida ponderal.

La *anamnesis* debe incluir preguntas sobre fiebre, dolor, disnea o tos, palpitaciones y evidencia de enfermedad neurológica. Se pregunta sobre síntomas gastrointestinales, incluidos dificultad para comer, disfagia, anorexia, náusea y cambio en los hábitos intestinales. Deben revisarse los antecedentes de viajes, consumo de cigarrillos, alcohol y todos los medicamentos; además se pregunta sobre enfermedades o intervenciones quirúrgicas previas, así como enfermedades en familiares. Deben valorarse los factores de riesgo para VIH. También se consideran los signos de depresión, evidencia de demencia y factores sociales, como problemas financieros que pudieran afectar el consumo de alimentos.

La *exploración física* debe iniciar con la cuantificación del peso y verificación de signos vitales. Se examina la piel en busca de palidez, ictericia, turgencia, cicatrices quirúrgicas y estigmas de enfermedad sistémica. Se realiza una valoración para identificar candidosis bucal, enfermedad

CUADRO 30-1 Causas de pérdida de peso

Cáncer	Fármacos
Causas endocrinas y metabólicas	Sedantes
Hipertiroidismo	Antibióticos
Diabetes mellitus	Antiinflamatorios no esteroideos
Feocromocitoma	Inhibidores de la recaptación de serotonina
Insuficiencia suprarrenal	Metformina
Trastornos gastrointestinales	Levodopa
Malabsorción	Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
Obstrucción	Otros fármacos
Úlcera péptica	Trastornos de la boca y los dientes
Enfermedad inflamatoria intestinal	Caries
Pancreatitis	Disgeusia
Anemia perniciosa	Factores relacionados con la edad
Trastornos cardiacos	Cambios fisiológicos
Isquemia crónica	Cambios en el gusto y el olfato
Insuficiencia cardiaca congestiva crónica	Discapacidades funcionales
Trastornos respiratorios	Causas neurológicas
Enfisema	Apoplejía
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Enfermedad de Parkinson
Insuficiencia renal	Trastornos neuromusculares
Enfermedad reumatológica	Demencia
Infecciones	Causas sociales
VIH	Aislamiento
Tuberculosis	Dificultad económica
Infección parasitaria	Causas psiquiátricas y conductuales
Endocarditis bacteriana subaguda	Depresión
	Ansiedad
	Duelo
	Alcoholismo
	Trastornos de la alimentación
	Aumento de actividad o ejercicio
	Idiopática

dental, crecimiento de glándula tiroides y adenopatía, así como anomalías respiratorias, cardiacas o abdominales. Todos los varones deben someterse a exploración rectal, con valoración prostática; a todas las mujeres se les practica exploración pélvica, en ambos casos se realiza una prueba de sangre oculta en heces. El examen neurológico debe incluir valoración del estado mental y detección de depresión.

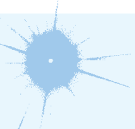
La *valoración de laboratorio* inicial se muestra en el cuadro 30-2. El tratamiento apropiado se basa en la causa subyacente de la pérdida de peso. Si no se encuentra una causa, es razonable el seguimiento clínico cuidadoso, en lugar de las pruebas persistentes no enfocadas. La ausencia de resultados anormales de laboratorio es un signo pronóstico favorable.

CUADRO 30-2 Pruebas de detección para valoración de pérdida de peso involuntarias

Pruebas iniciales	Pruebas adicionales
Biometría hemática completa	Prueba para VIH
Electrolitos, calcio, glucosa	Endoscopia de tubo digestivo superior, inferior o ambas
Pruebas de función renal y hepática	Tomografía de abdomen
Análisis de orina	
Hormona estimulante de la tiroides	
Radiografía torácica	
Detección de cáncer recomendada	

TRATAMIENTO PÉRDIDA DE PESO

El tratamiento se dirige a la corrección de la causa física o circunstancia social subyacente. En situaciones específicas, los complementos nutricionales y los medicamentos (acetato de megastrol, dronabinol u hormona del crecimiento) pueden ser eficaces para estimular el apetito o aumentar el peso.



Para una revisión más detallada, véase Robertson RG, Jameson JL: Pérdida de peso involuntaria, cap. 56, p. 274, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

31 Dolor de tórax

La correlación entre la intensidad del dolor torácico y la gravedad de su causa es mínima. En el cuadro 31-1 se enumeran las enfermedades que causan dolor torácico.

CAUSAS POTENCIALMENTE GRAVES

En las figuras 31-1 y 31-2 se muestra el diagnóstico diferencial del dolor torácico. Es útil clasificarlo como 1) nuevo, agudo y sostenido; 2) recurrente, episódico, y 3) persistente, en ocasiones por varios días.

Isquemia del miocardio en su variante angina de pecho

Presión retroesternal, dolor opresivo, constrictivo, con irradiación típica al brazo izquierdo; por lo general de esfuerzo, en especial después de las comidas o con el estrés emocional. Es característico que se alivie con el reposo y la nitroglicerina.

Infarto agudo del miocardio (caps. 119 y 120)

Similar a la angina pero suele ser más pronunciado, tiene mayor duración (≥30 min) y no desaparece de inmediato con el reposo o la nitroglicerina. A menudo se acompaña de S3 y S4.

CUADRO 31-1 Diagnóstico diferencial de los pacientes hospitalizados con dolor torácico agudo en quienes se descarta infarto del miocardio

Diagnóstico	Porcentaje
Enfermedades gastroesofágicas[a]	42
Reflujo gastroesofágico	
Trastorno de la motilidad esofágica	
Úlcera péptica	
Cálculos biliares	
Cardiopatía isquémica	31
Síndromes de la pared torácica	28
Pericarditis	4
Pleuritis/neumonía	2
Embolia pulmonar	2
Cáncer pulmonar	1.5
Aneurisma aórtico	1
Estenosis aórtica	1
Herpes zóster	1

[a] En orden de frecuencia.
Fuente: Fruergaard P. *et al.*: *Eur Heart J*. 1996;17:1028.

Embolia pulmonar (cap. 133)
Puede ser retroesternal o lateral, de naturaleza pleurítica y acompañarse de hemoptisis, taquicardia e hipoxemia.

Disección aórtica (cap. 125)
Muy intenso, en el centro del tórax, agudo y "desgarrador", con irradiación hacia la espalda y sin modificación con cambios de posición. En ocasiones se acompaña de debilidad o ausencia de pulsos periféricos.

Enfisema mediastínico
Dolor retroesternal agudo e intenso; a menudo se acompaña de crepitación audible.

Pericarditis aguda (cap. 116)
Por lo general retroesternal, constante y opresivo. A menudo tiene un componente pleurítico que aumenta con tos, inspiración profunda o decúbito dorsal, y disminuye al sentarse; con frecuencia se escucha un frote pericárdico de uno, dos o tres componentes.

Pleuritis
Causado por inflamación; con menos frecuencia se relaciona con un tumor o neumotórax. Por lo general, es un dolor unilateral, lacerante, superficial, que se intensifica con la tos y la respiración.

CAUSAS MENOS GRAVES

Dolor costocondral
En la cara anterior del tórax, por lo general bien localizado, en ocasiones breve, punzante o sordo y constante. Puede reproducirse al presionar la unión costocondral o condroesternal. En el síndrome de Tietze (costocondritis) las articulaciones presentan edema, eritema y dolor.

Dolor de la pared torácica
Por distensión de los músculos o ligamentos a causa de ejercicio extenuante o por una fractura costal traumática; se acompaña de hipersensibilidad local.

Dolor esofágico
Molestia torácica profunda; se acompaña en ocasiones de disfagia y regurgitación.

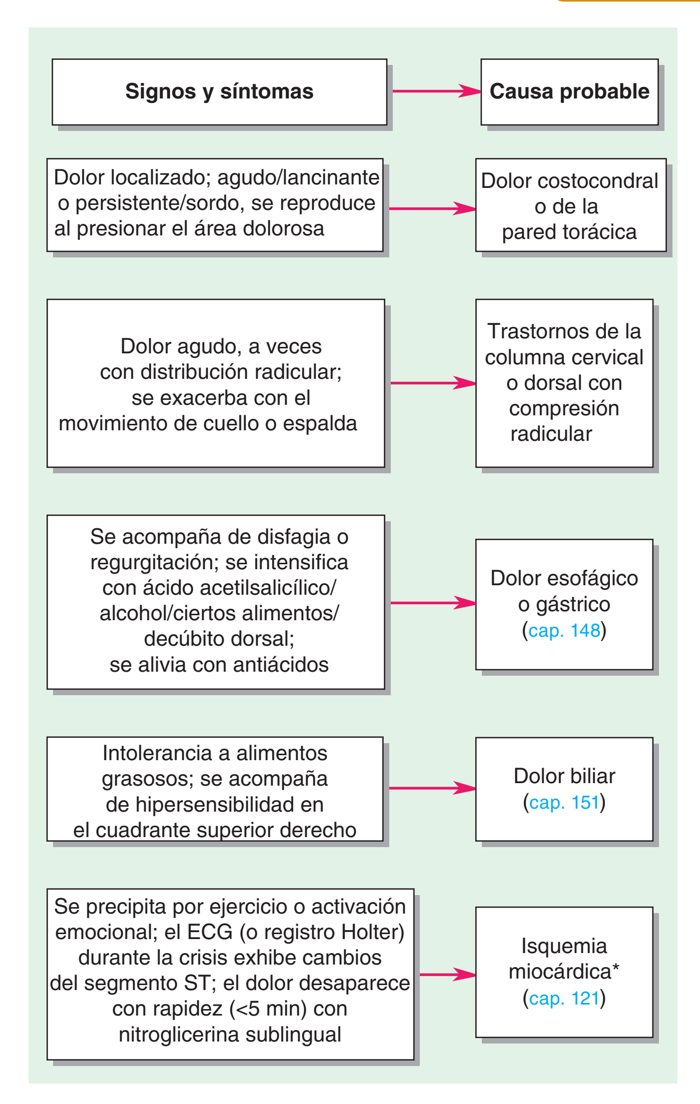


FIGURA 31-1 Diagnóstico diferencial del dolor torácico recurrente. *Cuando se sospecha isquemia miocárdica, también debe descartarse valvulopatía aórtica (**cap. 114**) y miocardiopatía hipertrófica obstructiva (**cap. 115**) en caso de que exista un soplo sistólico.

Trastornos emocionales

Dolor fijo y continuo o punzante, breve y pasajero; se acompaña de fatiga o tensión emocional.

OTRAS CAUSAS

1) Disco cervical; 2) osteoartritis de la columna cervical o dorsal; 3) trastornos abdominales; úlcera péptica, hernia hiatal, pancreatitis, cólico biliar; 4) traqueobronquitis, neumonía; 5) enfermedades de la mama (inflamación, tumor); 6) neuritis intercostal (herpes zóster).

Descripción del dolor	Dolor opresivo o constrictivo; en ocasiones se irradia hacia brazos, cuello o espalda	Dolor "lacerante" o " desgarrador" que transcurre desde la cara anterior del tórax hasta la parte media de la espalda	Dolor opresivo, agudo, pleurítico; disminuye al sentarse con inclinación hacia delante	Dolor pleurítico, agudo; en ocasiones acompañado de tos/hemoptisis	Dolor muy agudo, pleurítico	Dolor retroesternal intenso y epigástrico; acompañado de vómito ± hematemesis
Antecedentes	Dolor similar pero menos intenso durante el ejercicio; factores de riesgo coronario positivos	Hipertensión o síndrome de Marfan (cap. 158)	Infección reciente de las vías respiratorias superiores u otras enfermedades que predisponen a pericarditis (cap. 116)	Cirugía reciente u otra inmovilización	Traumatismo torácico reciente o antecedente de neumopatía obstructiva crónica	Vómito/arqueo recurrente reciente
Manifestaciones principales	Diaforesis, palidez; S4 común; S3 menos común	Pulsos periféricos débiles, asimétricos; posible soplo diastólico por insuficiencia aórtica (cap. 114)	Frote pericárdico (por lo general con tres componentes; se ausculta mejor con el paciente sentado con inclinación hacia delante)	Taquipnea; posible frote pleural	Taquipnea; ruidos respiratorios e hiperresonancia en el campo pulmonar enfermo	Enfisema subcutáneo; crepitación audible adyacente al esternón
Descartar	**Síndromes coronarios agudos** (caps. 119 y 120)	**Disección aórtica** (cap. 125)	**Pericarditis aguda** (cap. 116)	**Embolia pulmonar** (Cap. 133)	**Neumotórax agudo** (cap. 135)	**Rotura esofágica**
Estudios para confirmación	• ECG seriados • Marcadores cardiacos seriados (troponinas, CK específicos)	• Radiografía de tórax–ensanchamiento mediastínico • MRI, CT o ecografía transesofágica: se observa colgajo de la íntima • Angiografía aórtica: diagnóstico definitivo	• ECG: elevación diseminada de ST y depresión del segmento PR • Ecografía: con frecuencia se observa derrame pericárdico	• Dímero-D normal disminuye la posibilidad • Angiografía con TC o gammagrafía pulmonar: desequilibrio V/Q • Angiografía pulmonar: defectos luminales de llenado arterial	• Radiografía de tórax: radiolucidez en espacio pleural; posible colapso del segmento pulmonar adyacente; en neumotórax por tensión, desviación del mediastino hacia el lado opuesto	• Radiografía de tórax: neumomediastino • La endoscopia esofágica es diagnóstica

FIGURA 31-2 Diagnóstico diferencial de enfermedades graves que causan dolor torácico. CK, creatina fosfoquinasa.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Dolor torácico

Para el diagnóstico del dolor torácico recurrente son útiles la anamnesis minuciosa sobre el comportamiento del dolor, qué lo precipita y qué lo alivia. En la figura 31-2 se mencionan algunas claves para el diagnóstico y la investigación del dolor torácico agudo que pone en peligro la vida.

Durante la valoración inicial se debe realizar un ECG para distinguir con rapidez a los pacientes con infarto del miocardio con elevación del ST, en quienes suele justificarse el tratamiento de reperfusión inmediato (cap. 119).



Para una revisión más detallada, véase Morrow DA: Dolor torácico, cap. 19, p. 95, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

32 Palpitaciones

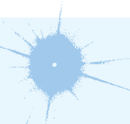
Las palpitaciones representan una percepción intermitente o persistente del latido cardiaco, que a menudo los pacientes describen como una sensación potente, de golpeteo o de aleteo en el tórax. El síntoma puede reflejar una causa cardiaca, una causa extracardiaca [hipertiroidismo, uso de estimulantes (p. ej., cafeína o cocaína)] o un estado de altas concentraciones de catecolaminas (p. ej., ejercicio, ansiedad o feocromocitoma). Las arritmias cardiacas desencadenantes son las extrasístoles auriculares o ventriculares o, cuando son sostenidas y regulares, las taquiarritmias supraventriculares o ventriculares (cap. 123). Las palpitaciones sostenidas *irregulares* suelen deberse a fibrilación auricular. El pedir al paciente que "golpetee" la sensación de palpitación ayuda a distinguir los ritmos regulares de los irregulares.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Palpitaciones

Las palpitaciones suelen ser benignas pero pueden representar una arritmia importante si se relacionan con afectación hemodinámica (mareos, síncope, angina de pecho, disnea) o si se identifican en pacientes con cardiopatía coronaria, disfunción ventricular, miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica u otra valvulopatía preexistentes.

Los estudios diagnósticos útiles son la *electrocardiografía* (si los síntomas se presentan cuando se lleva a cabo el registro), las *pruebas de ejercicio* (si el ejercicio suele desencadenar la sensación de palpitación o si se sospecha una arteriopatía coronaria subyacente) y la *ecocardiografía* (cuando hay la probabilidad de una cardiopatía estructural). Si los síntomas son episódicos, la vigilancia electrocardiográfica ambulatoria puede ser diagnóstica y comprende el uso de un monitor de Holter (24 a 48 h de vigilancia), un monitor de episodio/circuito (por dos a cuatro semanas) o un monitor de circuito implantable (durante uno a dos años). Los estudios de laboratorio útiles son las pruebas para hipopotasemia, hipomagnesemia o hipertiroidismo.

En los pacientes con extrasístoles auriculares o ventriculares sin cardiopatía estructural, las estrategias terapéuticas comprenden reducción del consumo de etanol y cafeína, tranquilización y valoración del tratamiento con bloqueadores β para la supresión sintomática. El tratamiento de las arritmias más graves se revisa en los capítulos 122 y 123.



Para una revisión más detallada, véase Loscalzo J: Palpitaciones, cap. 52, p. 254, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

33 Disnea

DEFINICIÓN

La disnea es una sensación subjetiva de respiración incómoda y es un síntoma que a menudo se debe a problemas cardiopulmonares que aumentan el estímulo respiratorio, incrementan el trabajo de la respiración o estimulan a los receptores específicos presentes en el corazón, los pulmones o la vasculatura. La valoración inicia al establecer la calidad y la intensidad de la molestia.

CAUSAS

Disnea del aparato respiratorio

- *Enfermedades de las vías respiratorias.* El asma y la EPOC son causas frecuentes de disnea que se acompañan de incremento del trabajo de la respiración. El broncoespasmo puede causar sensación de opresión torácica e hiperventilación. La hipoxemia y la hipercapnia pueden deberse a una discordancia entre la ventilación y la perfusión.
- *Trastornos de la pared torácica.* La rigidez de la pared torácica (p. ej., cifoescoliosis) y la debilidad neuromuscular (p. ej., miastenia grave) producen un incremento del trabajo de la respiración).
- *Trastornos del parénquima pulmonar.* Las enfermedades pulmonares intersticiales (cap. 134) producen disminución de la distensibilidad pulmonar y aumento del trabajo de la respiración. La discordancia entre la ventilación y la perfusión y la fibrosis pulmonar pueden causar hipoxemia.

Disnea del aparato cardiovascular

- *Trastornos de las cavidades izquierdas.* Los incrementos de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y de la presión pulmonar capilar de enclavamiento causan disnea relacionada con la estimulación de receptores pulmonares e hipoxemia por la descoordinación entre la ventilación y la perfusión.
- *Trastornos vasculares pulmonares.* Los émbolos pulmonares, la hipertensión arterial pulmonar primaria y la vasculitis pulmonar estimulan a los receptores pulmonares a través de un incremento de las presiones de la arteria pulmonar. La hiperventilación y la hipoxemia también contribuyen a la disnea.
- *Enfermedades pericárdicas:* La pericarditis constrictiva y el taponamiento pericárdico producen aumento de las presiones arteriales intracardiacas y pulmonares, lo que resulta en disnea.

Disnea con aparatos respiratorio y cardiovascular normales

La anemia puede causar disnea, sobre todo con el esfuerzo. La obesidad se relaciona con disnea por el alto gasto cardiaco y las alteraciones de la función ventilatoria. La falta de condición física también puede causar disnea en pacientes con funcionamiento normal de los aparatos respiratorio y cardiovascular.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Disnea (fig. 33-1)

Anamnesis. Se obtiene la descripción de la molestia, incluido el efecto de la posición, las infecciones y las exposiciones ambientales. La ortopnea suele observarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF). La disnea nocturna se observa en la CHF y en el asma. La disnea intermitente aguda indica isquemia miocárdica, asma o embolia pulmonar.

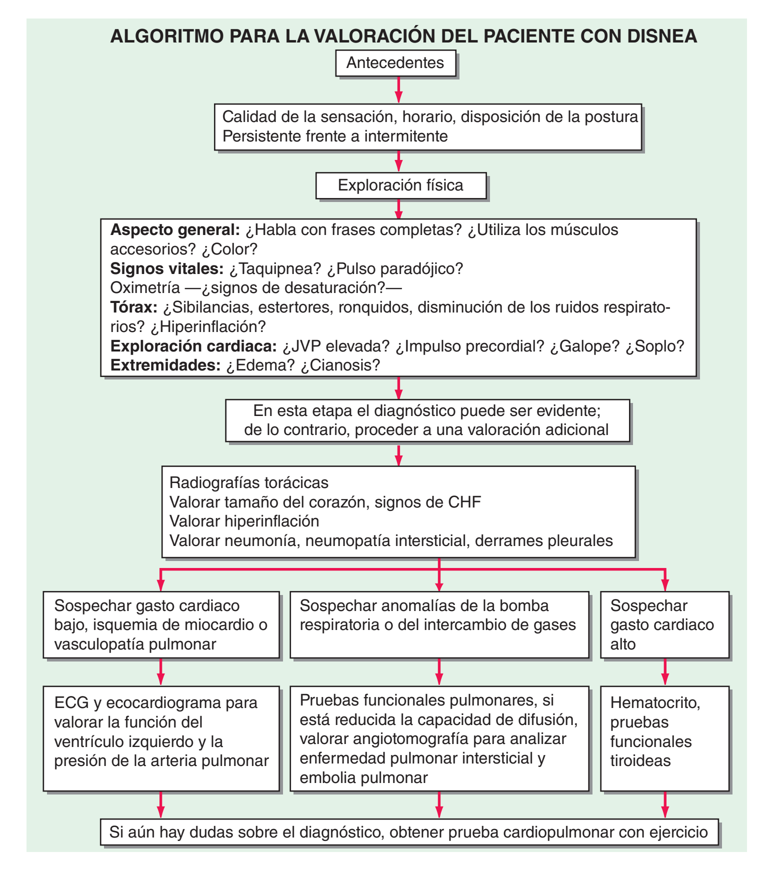


FIGURA 33-1 Algoritmo para la valoración del paciente con disnea. JVP, pulso venoso yugular; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; ECG, electrocardiograma. (*Con adaptaciones de RM Schwartzstein, D Feller-Kopman,* en Primary Cardiology, 2nd ed. E Braunwald, L Goldman (eds): Philadelphia, Saunders, 2003.)

Exploración física. Se valora el aumento del trabajo de la respiración que se refleja en el empleo de los músculos accesorios de la respiración. Se determina si el movimiento torácico es simétrico. Se utiliza la percusión (matidez o hiperresonancia) y la auscultación (disminución de los ruidos respiratorios o ruidos adventicios) para valorar los pulmones. En la exploración cardiaca se busca distensión venosa yugular, soplos cardiacos y galope de S3 o S4. El hipocratismo digital se relaciona con neumopatía intersticial o carcinoma pulmonar. Para valorar la disnea de esfuerzo, se reproduce la disnea y se observa mientras se valora la oximetría de pulso.

Estudios radiográficos. Se obtienen radiografías de tórax en la valoración inicial. Se puede utilizar después la CT de tórax para valorar el parénquima pulmonar (p. ej., enfisema o neumopatía intersticial) y la embolia pulmonar.

Estudios de laboratorio. Se realiza un ECG; la ecocardiografía permite valorar la disfunción ventricular izquierda, la hipertensión pulmonar y la valvulopatía. Las pruebas funcionales pulmonares que se consideran son espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión. Las pruebas de estimulación con metacolina permiten valorar el asma en individuos con espirometría normal. Las pruebas cardiopulmonares con ejercicio permiten determinar si las enfermedades pulmonares o cardiacas limitan la capacidad de ejercicio.

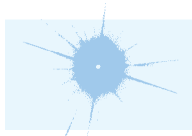
TRATAMIENTO DISNEA

En condiciones ideales, el tratamiento consiste en corregir el problema subyacente que produjo la disnea. Es necesario el oxígeno complementario en caso de desaturación de oxígeno importante en reposo o con el esfuerzo. La rehabilitación pulmonar es útil en la EPOC.

Edema pulmonar

El edema pulmonar cardiógeno se debe a anomalías cardiacas que producen aumento de la presión venosa pulmonar que resulta en edema intersticial; a mayores presiones, se presenta edema alveolar y derrames pleurales. Los síntomas consisten en disnea y ortopnea de esfuerzo. La exploración física puede revelar galope de S3, incremento de la presión venosa yugular y edema periférico. Las radiografías torácicas muestran trama vascular prominente en las zonas pulmonares superiores. Las radiografías de tórax demuestran opacificación alveolar perihiliar que progresa a anomalías parenquimatosas difusas conforme empeora el edema pulmonar.

El edema pulmonar no cardiógeno se debe a lesión del endotelio de los capilares pulmonares. La hipoxemia se relaciona con los cortocircuitos intrapulmonares; se observa disminución de la distensibilidad pulmonar. La repercusión clínica puede fluctuar desde la disnea leve hasta la insuficiencia respiratoria grave. Suelen observarse presiones intracardiacas normales. Las causas incluyen lesión directa (p. ej., broncoaspiración, inhalación de humo, neumonía, toxicidad por oxígeno o traumatismo torácico), lesiones indirectas (p. ej., septicemia, pancreatitis y lesiones pulmonares agudas relacionadas con la transfusión) o de la vasculatura pulmonar (p. ej., grandes alturas y edema pulmonar neurógeno). La radiografía torácica suele mostrar un corazón de tamaño normal e infiltrados alveolares difusos; son atípicos los derrames pleurales. La hipoxemia en el edema pulmonar no cardiógeno suele precisar tratamiento con altas concentraciones de oxígeno.



Para una revisión más detallada, véase Schwartzstein RM: Disnea, cap. 47e, Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

34 Cianosis

La coloración violácea de la piel, de las membranas mucosas o de ambas, por lo general se debe a una cantidad elevada de hemoglobina reducida (>40 g/L [>4g/100 mL]) en los vasos capilares. Los datos son más aparentes en los labios, lechos ungueales, oídos y eminencias malares.

CIANOSIS CENTRAL

Resulta de la desaturación arterial o presencia de hemoglobina anormal. Por lo general es evidente cuando la saturación arterial es ≤85% o ≤75% en individuos de piel oscura. Las causas incluyen:

1. *Función pulmonar deficiente:* alvéolos mal ventilados o trastorno en la difusión de oxígeno; más frecuente en neumonía, edema pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); la EPOC con cianosis a menudo se acompaña de policitemia.
2. *Derivación vascular anatómica:* desviación de la sangre venosa desaturada hacia la circulación arterial por una cardiopatía congénita o una fístula pulmonar AV.
3. *Reducción del oxígeno inspirado:* cianosis con ascenso a una altitud >4 000 metros (>13 000 ft).
4. *Hemoglobinas anormales:* metahemoglobinemia, sulfhemoglobinemia y hemoglobinas mutantes con una afinidad reducida por el oxígeno (véase HPIM-19, Cap. 127).

CIANOSIS PERIFÉRICA

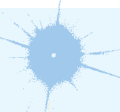
Ocurre con saturación de O_2 arterial normal con una mayor extracción de O_2 del lecho capilar al disminuir la circulación circunscrita. Los factores causantes incluyen vasoconstricción por exposición al frío, gasto cardiaco reducido (p. ej., estado de choque, cap. 11), insuficiencia cardiaca (cap. 124) y vasculopatías periféricas (cap. 126) con obstrucción arterial o vasoespasmo (cuadro 34-1). La hipertensión venosa local (p. ej., tromboflebitis) o central (p. ej., pericarditis constrictiva) acentúa la cianosis.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Cianosis

- Interrogar sobre la duración (la cianosis desde el nacimiento sugiere una cardiopatía congénita) y las exposiciones (a fármacos o sustancias químicas que generan hemoglobinas anormales).
- Distinguir entre cianosis periférica y central examinando los lechos ungueales, labios y mucosas. La cianosis periférica es más intensa en los lechos ungueales y desaparece calentando las extremidades.
- Buscar dedos hipocráticos (en palillo de tambor), esto es, hipertrofia selectiva del tercio distal de los dedos de las manos y pies, por proliferación de tejido conjuntivo. Esta anormalidad puede ser hereditaria, idiopática o adquirida y acompaña a diversas enfermedades como el cáncer pulmonar, endocarditis infecciosa, bronquiectasias y cirrosis hepática. Con frecuencia se observa una combinación de dedos hipocráticos y cianosis en las cardiopatías congénitas y en ocasiones en las neumopatías (absceso pulmonar, fístulas pulmonares AV, pero *no* en la neumopatía obstructiva no complicada).
- Examinar el tórax en busca de evidencia de neumopatía, edema pulmonar o soplos relacionados con una cardiopatía congénita.
- Si la cianosis se localiza en una extremidad, buscar obstrucción vascular periférica.

CUADRO 34-1 Causas de cianosis
Cianosis central
Saturación de oxígeno arterial reducida
Presión atmosférica reducida, gran altitud
Función pulmonar deficiente
Hipoventilación alveolar
Inhomogeneidad en la ventilación y perfusión pulmonar (perfusión de alveolo hipoventilado)
Difusión de oxígeno deficiente
Derivaciones anatómicas
Ciertos tipos de cardiopatía congénita
Fístulas arteriovenosas pulmonares
Múltiples derivaciones intrapulmonares pequeñas
Hemoglobina con una afinidad reducida por el oxígeno
Anomalías de la hemoglobina
Metahemoglobinemia: hereditaria, adquirida
Sulfhemoglobinemia, adquirida
Carboxihemoglobinemia (no cianosis verdadera)
Cianosis periférica
Gasto cardiaco reducido
Exposición al frío
Redistribución de la sangre desde las extremidades
Obstrucción arterial
Obstrucción venosa

- Obtener gasometría arterial para medir la saturación general de O_2. Repetir mientras el paciente inhala O_2 al 100%; si la saturación no se eleva por arriba de 95%, probablemente se trata de una derivación intravascular de sangre que se desvía de los pulmones (p. ej., derivación intracardiaca de derecha a izquierda).
- Buscar hemoglobinas anormales por medio de electroforesis de hemoglobina, espectroscopia y concentración de metahemoglobina.



Para una revisión más detallada, véase Loscalzo J: Hipoxia y cianosis, cap. 49, p. 247, en Harrsion, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

35 Tos y hemoptisis

TOS

ETIOLOGÍA

La tos aguda, que se define como una duración de <21 días, suele estar relacionada con infecciones respiratorias, broncoaspiración o inhalación de sustancias irritantes de las vías respiratorias. La tos subaguda (presente por tres a ocho semanas) suele estar relacionada con inflamación persistente

por un episodio de traqueobronquitis. La tos crónica (>8 semanas de duración) puede ser causada por muchas enfermedades pulmonares y cardiacas. La bronquitis crónica relacionada con el tabaquismo de cigarrillos es una causa frecuente. Si las radiografías torácicas y la exploración física no muestran datos relevantes, otras causas frecuentes de tos crónica son tos como variante asmática, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), goteo posnasal relacionado con sinusitis y fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La irritación de las membranas timpánicas y la bronquitis eosinofílica crónica también pueden causar tos crónica con radiografías torácicas normales. La tos ineficaz predispone a infecciones respiratorias graves como consecuencia de dificultades para despejar las secreciones respiratorias bajas; las secreciones respiratorias anormales (p. ej., por bronquiectasia) o la traqueomalacia pueden contribuir. La debilidad o el dolor que limitan la utilización de los músculos abdominales e intercostales también pueden desencadenar tos ineficaz.

VALORACIÓN CLÍNICA

Los antecedentes clave comprenden factores que desencadenan el inicio de la tos, los determinantes del aumento o la disminución de la tos y la producción de esputo. Se deben valorar los síntomas de enfermedad nasofaríngea, como goteo posnasal, estornudos y rinorrea. La pirosis, disfonía y eructos frecuentes pueden indicar reflujo gastroesofágico. La tos como variante asmática se sospecha cuando se observa la relación del inicio de la tos con los factores desencadenantes del asma. La administración de inhibidores de la ACE, pero no los antagonistas de los receptores de angiotensina, pueden causar tos mucho tiempo después de iniciado el tratamiento.

En la exploración física, se valoran los signos de enfermedades cardiopulmonares, como ruidos pulmonares adventicios e hipocratismo digital. Se realiza la exploración de vías nasales, la pared faríngea posterior, los conductos auditivos y las membranas timpánicas.

La valoración de laboratorio debe incluir radiografías torácicas. La espirometría con pruebas mediante broncodilatadores permite valorar la obstrucción reversible del flujo respiratorio. Con la espirometría normal, las pruebas de exposición a metacolina se pueden utilizar para valorar el asma. Se debe remitir esputo purulento para cultivos bacterianos sistemáticos y posiblemente micobacterianos. El estudio citológico del esputo puede revelar células malignas en el carcinoma pulmonar y eosinófilos en la bronquitis eosinofílica. El uso de sondas para medición de pH esofágico o el uso de cápsulas radiotransmisoras son de utilidad para valorar a pacientes con GERD. Se considera la CT torácica en pacientes con radiografías torácicas normales que no mejoran con el tratamiento. La valoración de la hemoptisis se describe más adelante.

TRATAMIENTO TOS CRÓNICA

En los pacientes con tos crónica y radiografías torácicas normales, el tratamiento empírico se dirige a la causa más probable con base en los antecedentes y la exploración física. Si fracasa dicho tratamiento, se puede valorar el tratamiento empírico de una causa alternativa. El tratamiento del goteo posnasal puede consistir en antihistamínicos, corticosteroides nasales o antibióticos. El reflujo gastroesofágico se puede tratar con antiácidos, antagonistas de los receptores de histamina 2 o inhibidores de la bomba de protones. La variante de asma con tos se trata con los glucocorticoides señalados y con β agonistas inhalados según sea necesario. Los pacientes con inhibidores de la ACE deben recibir durante un mes una prueba de suspensión de tales fármacos. La bronquitis eosinofílica crónica a menudo mejora con glucocorticoides inhalados. El tratamiento sintomático de la tos puede comprender narcóticos como la codeína; sin embargo, puede sobrevenir somnolencia, estreñimiento y adicción. El dextrometorfano y el benzonatato tienen menos efectos secundarios pero una eficacia reducida.

HEMOPTISIS

ETIOLOGÍA

La hemoptisis, que es la expectoración de sangre de las vías respiratorias, se debe distinguir de la sangre expectorada que se origina en la nasofaringe y el tubo digestivo. La bronquitis aguda es

la causa más frecuente de hemoptisis en Estados Unidos; la tuberculosis es la causa principal en todo el mundo.

La hemoptisis que se origina en los alvéolos se conoce como hemorragia alveolar difusa (DAH). La DAH puede ser causada por enfermedades inflamatorias como son granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso diseminado y enfermedad de Goodpasture. En los primeros 100 días después del trasplante de médula ósea, la DAH inflamatoria puede causar hipoxemia grave. La DAH no inflamatoria suele deberse a lesiones por inhalación a consecuencia de exposiciones a sustancias tóxicas, como la inhalación de humo o de cocaína.

La hemoptisis muy a menudo se origina en bronquios de calibre pequeño a mediano. Puesto que el origen de la hemorragia suelen ser las arterias bronquiales, cabe la posibilidad de una hemorragia rápida. La hemoptisis de las vías respiratorias suele deberse a mayor riesgo de hemoptisis; la neumonía puede causar hemoptisis, sobre todo si sobreviene cavitación (p. ej., tuberculosis) o neumonía necrosante (p. ej., *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*). La paragonimiosis, una infección helmíntica frecuente en pacientes del sureste de Asia y de China, puede causar hemoptisis y se debe distinguir de la tuberculosis. Aunque sólo 10% de los pacientes con carcinoma pulmonar tienen hemoptisis en el diagnóstico, las neoplasias malignas que se presentan en las vías respiratorias centrales (p. ej., carcinoma microcítico y tumores carcinoides) a menudo producen hemoptisis. Las neoplasias malignas que producen metástasis a los pulmones pueden causar hemoptisis con menor frecuencia.

Las fuentes vasculares pulmonares de la hemoptisis son insuficiencia cardiaca congestiva, que casi siempre produce un esputo color de rosa espumoso. La embolia pulmonar con infarto y las malformaciones arteriovenosas pulmonares son causas vasculares pulmonares adicionales que deben considerarse.

VALORACIÓN CLÍNICA

Los métodos para valorar y tratar la hemoptisis se muestran en la figura 35-1. Con la anamnesis se establece si el origen de la hemorragia es del aparato respiratorio o una fuente alternativa (p. ej., nasofaringe o tubo digestivo alto). Se calcula la cantidad de sangre expectorada, ya que influye en la urgencia de la valoración y el tratamiento. La hemoptisis masiva, definida en forma variable como 200 a 600 mL en las primeras 24 h, precisa tratamiento de urgencia. Se valora la presentación de secreciones purulentas o espumosas. Asimismo, se confirma un antecedente de episodios de hemoptisis y tabaquismo de cigarrillos. Se valora la fiebre y los calosfríos como posibles indicadores de infección aguda. Se debe determinar la inhalación reciente de drogas ilícitas u otras toxinas.

La exploración física debe incluir valoración de las fosas nasales para la epistaxis y valoración del corazón y los pulmones. El edema del pie podría indicar insuficiencia cardiaca congestiva cuando es simétrico y trombosis de venas profundas con la embolia pulmonar si es asimétrico. El hipocratismo digital podría indicar cáncer pulmonar o bronquiectasia. La valoración de signos vitales y de saturación de oxígeno proporciona información sobre la estabilidad hemodinámica y la dificultad respiratoria.

Se realiza radiografía de tórax para valoración. La CT torácica es útil para valorar bronquiectasias, neumonía, cáncer pulmonar y embolia pulmonar. Los estudios de laboratorio comprenden biometría hemática completa y pruebas de coagulación; se debe valorar la función renal y el análisis de orina, con pruebas sanguíneas adicionales como ANCA, anti-GBM y ANA si se sospecha una hemorragia alveolar difusa. El esputo envía para tinción de Gram y cultivo sistemático y también para frotis de AFB y cultivo.

A menudo es necesaria la broncoscopia para completar la valoración. En la hemoptisis masiva puede ser necesaria la broncoscopia rígida.

TRATAMIENTO HEMOPTISIS

Como se muestra en la figura 35-1, la hemoptisis masiva puede requerir intubación endotraqueal y ventilación mecánica para lograr la estabilización de la vía respiratoria. Si se puede identificar el origen de la hemorragia, el aislamiento del pulmón sangrante con un bloqueante endobronquial o una sonda endotraqueal de doble luz es óptimo. Se coloca al paciente en una

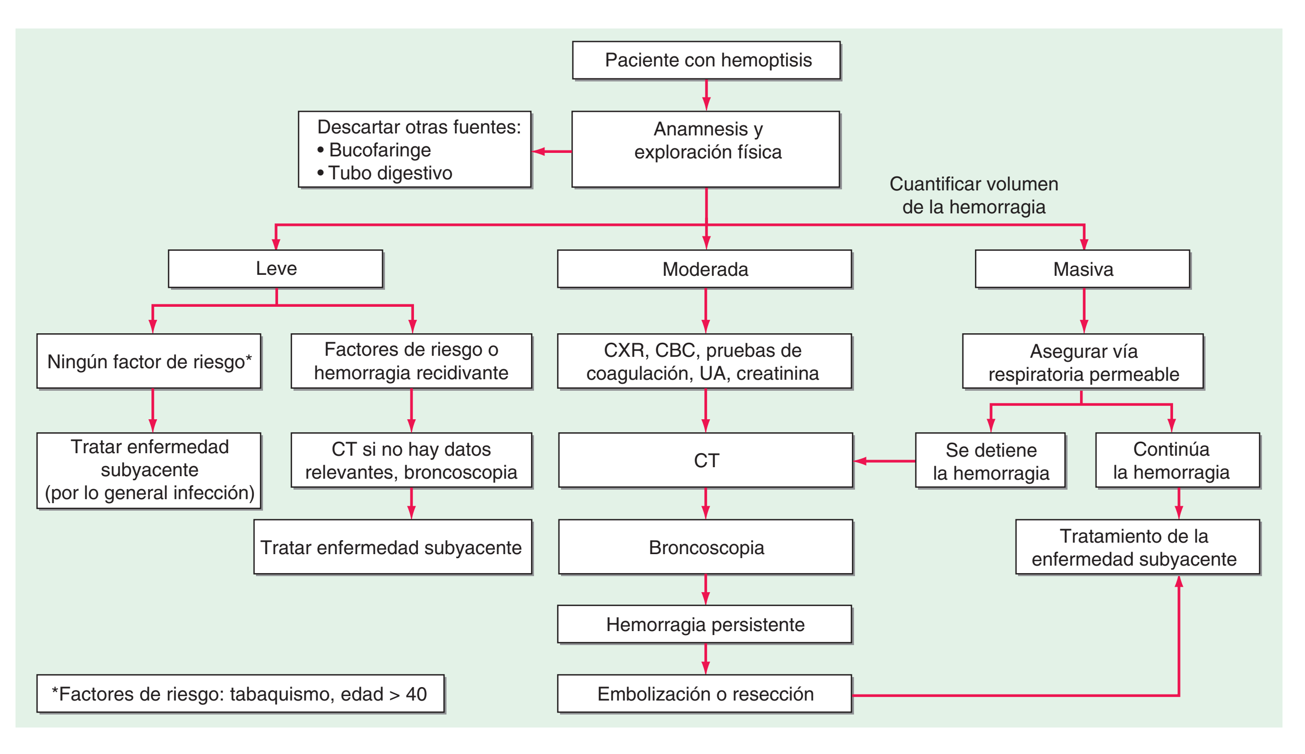
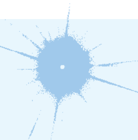


FIGURA 35-1 Algoritmo para la valoración de la hemoptisis. CBC, biometría hemática completa; CT, Tomografía computarizada; CXR, radiografía torácica; UA, análisis de orina. (*De Kritek PA Fanta CH: HPIM-19.*)

posición tal que la hemorragia quede en el lado de abajo. Si persiste la hemorragia, puede ser útil la embolización arterial bronquial mediante angiografía; sin embargo, el riesgo de embolización de la arteria raquídea es un efecto adverso potencial importante. Como último recurso, se puede valorar la resección quirúrgica para detener la hemorragia. Es conveniente la supresión de la tos, por lo general con narcóticos.



Para una revisión más detallada, véase Kritek P. Fanta CH: Tos y hemoptisis, cap. 48, p. 243, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

36 Edema

DEFINICIÓN

Tumefacción de los tejidos blandos por expansión anormal del líquido intersticial. El líquido del edema es un transudado de plasma que se acumula cuando se favorece el desplazamiento del líquido del espacio vascular al intersticial. Para poder detectar un edema generalizado en un adulto debe ser ≥3 L, es necesaria la retención renal de sal y agua para que haya edema. Una guía importante sobre la causa del edema es su distribución.

Edema circunscrito

Limitado a un órgano o lecho vascular específico; se distingue fácilmente del edema generalizado. El edema unilateral de las extremidades suele ser secundario a obstrucción venosa o linfática (p. ej., trombosis venosa profunda, obstrucción a causa de un tumor, linfedema primario). También puede haber edema por estasis de una extremidad inferior paralizada. Las reacciones alérgicas ("angioedema") y la obstrucción de la vena cava superior son causas de edema circunscrito en la cara. El edema bilateral de las extremidades inferiores es secundario a una serie de causas circunscritas como obstrucción de la vena cava inferior, compresión por ascitis o un tumor abdominal. La ascitis (líquido libre en la cavidad peritoneal) y el hidrotórax (líquido en el espacio pleural) también se manifiestan en ocasiones en forma de edema circunscrito aislado por inflamación o neoplasia.

Edema generalizado

Hinchazón de los tejidos blandos de la mayor parte del cuerpo. Por lo general son de origen cardiaco el edema bilateral de las extremidades inferiores, más pronunciado después de permanecer de pie por varias horas, y el edema pulmonar. El edema periorbitario que se advierte al despertar suele ser secundario a nefropatía y a excreción deficiente de sodio. La ascitis y el edema de las extremidades inferiores y el escroto son frecuentes en la cirrosis o en la insuficiencia cardiaca congestiva.

En la *insuficiencia cardiaca congestiva (CHF),* el gasto cardiaco reducido y el volumen arterial efectivo provocan hipoperfusión renal y elevación de la presión venosa con retención renal de sodio por vasoconstricción renal, redistribución de la circulación intrarrenal, efectos directos para retener sodio de la noradrenalina y de la angiotensina II e hiperaldosteronismo secundario.

En la *cirrosis*, las fístulas arteriovenosas y la vasodilatación periférica, provocan hipoperfusión renal, y dan como resultado retención de sodio. La ascitis se acumula cuando la mayor resistencia vascular intrahepática genera hipertensión portal. Como en la insuficiencia cardiaca, los efectos de cantidades excesivas de noradrenalina, angiotensina II y aldosterona intrarrenales y circulantes causan retención. Asimismo, la hipoalbuminemia y la elevación de la presión abdominal también facilitan el edema de las extremidades inferiores.

La *insuficiencia renal* crónica o aguda se acompaña de edema, si el consumo de sodio excede la capacidad renal para excretarlo por una reducción acentuada de la tasa de filtración glomerular. La hipoalbuminemia pronunciada [<25 g/L (2.5 g/100 mL)] por cualquier causa (p. ej., síndrome nefrótico, deficiencias nutricionales, hepatopatía crónica) reduce la presión oncótica del plasma, facilitando la transudación de líquido hacia el intersticio; la reducción del volumen sanguíneo efectivo estimula la retención renal de sodio, generando edema.

Otras causas menos frecuentes de edema generalizado: *edema idiopático,* síndrome en el cual se presenta aumento de peso en forma rápida y recurrente además de edema en mujeres de edad reproductiva; *hipotiroidismo*, en el que el mixedema se ubica típicamente en la región pretibial; *fármacos* (**cuadro 36-1**).

TRATAMIENTO EDEMA

La medida principal es identificar y corregir la causa de fondo del edema (**fig. 36-1**).

La restricción de sodio en la alimentación (<500 mg diarios) evita la formación ulterior de edema. El reposo en cama mejora la respuesta a la limitación de sodio en la insuficiencia cardiaca y en la cirrosis. Las medias elásticas y la elevación de las extremidades inferiores edematosas es útil para movilizar el líquido intersticial. En caso de hiponatremia pronunciada (<132 mmol/L), también se debe reducir el consumo de agua (<1 500 mL diarios). Los diuréticos (**cuadro 36-2**) están indicados

CUADRO 36-1 Medicamentos que causan la formación de edema
Antiinflamatorios no esteroideos
Antihipertensivos
Vasodilatadores arteriales/arteriolares directos
Hidralazina
Clonidina
Metildopa
Guanetidina
Minoxidil
Antagonistas de los conductos de calcio
Antagonistas adrenérgicos α
Tiazolidinedionas
Hormonas esteroideas
Glucocorticoides
Anabólicos esteroideos
Estrógenos
Progestinas
Ciclosporina
Hormona del crecimiento
Inmunoterapias
Interleucina 2
Anticuerpo monoclonal OKT3

Fuente: Tomado de GM Chertow, en E Braunwald, L Goldman (eds): *Cardiology for the Primary Care Physicians,* 2ª ed, Philadelphia, Saunders, 2003

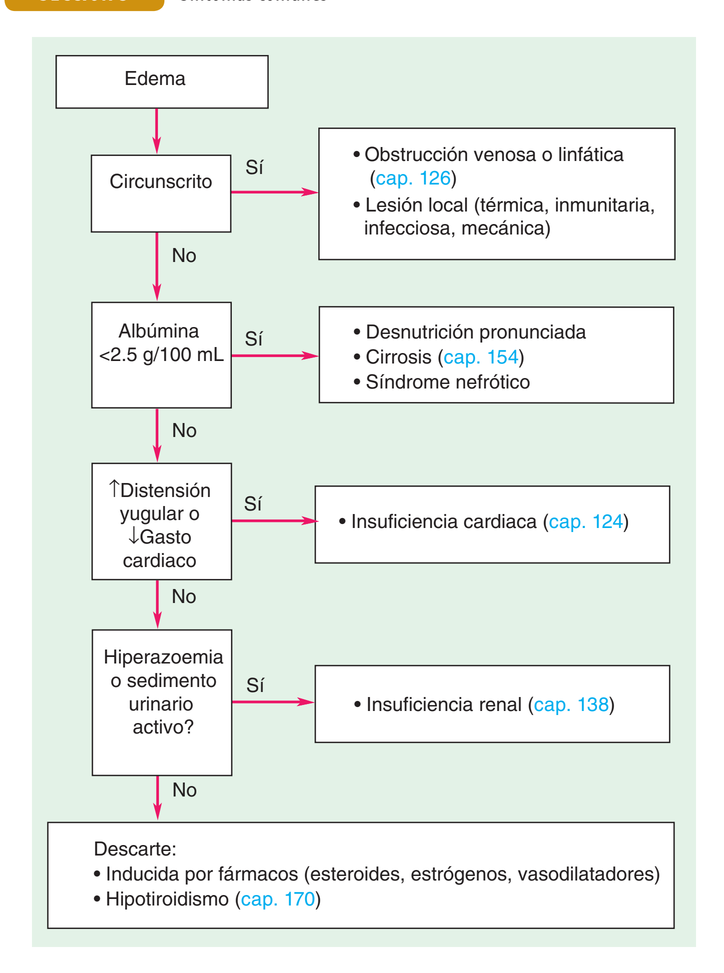


FIGURA 36-1 Valoración diagnóstica del edema. (De cap. 42: *HMOM*-18.)

para el edema periférico pronunciado, edema pulmonar, CHF, poca restricción de sal en la alimentación. En el cuadro 36-3 se presentan las complicaciones. La pérdida de peso por los diuréticos debe limitarse a 1 y 1.5 kg/día. Para mejorar el efecto de los diuréticos de asa, es posible añadir un diurético distal ("ahorrador de potasio") o metolazona. Nótese que algunas veces el edema intestinal obstaculiza la absorción de los diuréticos orales y reduce su eficacia. Cuando se alcanza el peso deseado, la dosis del diurético se reduce.

En la *CHF* (cap. 124), se evita la diuresis excesiva porque provoca disminución del gasto cardiaco con hiperazoemia prerrenal. También se evita la hiperpotasemia inducida por diuréticos, que predispone a intoxicación digitálica.

En la *cirrosis* y otras causas hepáticas de edema, el diurético de elección es la espironolactona, pero en ocasiones causa acidosis e hiperpotasemia. También se pueden añadir tiazidas o dosis pequeñas de diuréticos de asa. No obstante, la hipovolemia puede causar insuficiencia renal. La diuresis excesiva genera hiponatremia, hipopotasemia y alcalosis, que empeoran la encefalopatía hepática (cap. 154).

CUADRO 36-2 Diuréticos para el edema

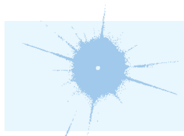
Fármaco	Dosis usual	Comentarios
De asa (pueden administrarse PO o IV)		
Furosemida	20–120 mg c/24 h o c/12 h	Acción corta, potentes, efectivos con GFR baja
Bumetanida	0.5–2 mg c/24 h o c/12 h	Mejor absorción con la forma oral que la furosemida, pero efecto de menor
Torsemida	20–200 mg c/24 h	Mejor absorción con la forma oral que la furosemida, efecto de mayor duración
Distales, perdedores de potasio		
Hidroclorotiazida	12.5–25 mg c/24 h	Causa hipopotasemia; requiere GFR >25 mL/min
Clortalidona	12.5–25 mg c/24 h	Acción prolongada (hasta 72 h); hipopotasemia.
Metolazona	1–5 mg c/24 h	Acción prolongada; hipopotasemia; eficaz con GFR baja, sobre todo cuando se combina con un diurético de asa.
Distales, ahorradores de potasio		
Espironolactona	12.5–100 mg c/24 h	Hiperpotasemia; acidosis; bloquea la aldosterona; ginecomastia, impotencia, amenorrea; el inicio tarda 2–3 días; evitar su empleo en insuficiencia renal o en combinación con inhibidores de la ACE o suplementos de potasio.
Eplerenona	25–50 mg c/24 h	Efectos secundarios similares a la espironolactona, pero es más específico para el receptor mineralocorticoide; menor incidencia de ginecomastia y amenorrea.
Amilorida	5–10 mg c/24 h o c/12 h	Hiperpotasemia; una vez al día; menos potente que la espironolactona.
Triamtireno	100 mg c/12 h	Hiperpotasemia; menos potente que la espironolactona; cálculos renales.

Abreviaturas: ACE, enzima inhibidora de angiotensina; GFR, tasa de filtración glomerular.
Fuente: Del cap. 42, *HMOM*-18.

CUADRO 36-3 Complicaciones de los diuréticos

Frecuentes	Poco frecuentes
Hipovolemia	Nefritis intersticial (tiazidas, furosemida)
Hiperazoemia prerrenal	Pancreatitis (tiazidas)
Pérdida de potasio	Sordera (diuréticos de asa)
Hiponatremia (tiazidas)	Anemia, leucopenia, trombocitopenia (tiazidas)
Alcalosis metabólica	
Hipercolesterolemia	
Hiperglucemia (tiazidas)	
Hiperpotasemia (con conservación de potasio)	
Hipomagnesemia	
Hiperuricemia	
Hipercalcemia (tiazidas)	
Molestias gastrointestinales	
Eritema (tiazidas)	

Fuente: Del cap. 42, *HMOM*-18.



Para una revisión más detallada, véase Braunwald E, Loscalzo J: Edema, cap. 50, p. 250, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

37 Dolor abdominal

Las causas del dolor abdominal son numerosas y van desde urgencias agudas y peligrosas hasta enfermedades funcionales crónicas o trastornos de diversos órganos y sistemas. Ante un caso de dolor agudo es necesario valorar con rapidez la etiología más probable e iniciar de inmediato el tratamiento correspondiente. En situaciones menos agudas puede adoptarse una estrategia más detallada y prolongada. En el cuadro 37-1 se enumeran las causas más frecuentes de dolor abdominal.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Dolor abdominal

Anamnesis: es crucial para el diagnóstico. Los datos de la exploración física pueden ser irrelevantes o confusos, y los resultados de los estudios de laboratorio o radiográficos requieren tiempo y en ocasiones son inútiles.

CUADRO 37-1 Algunas causas importantes de dolor abdominal

Dolor que se origina en el abdomen	
Inflamación del peritoneo parietal	Trastornos vasculares
Contaminación bacteriana	Embolia o trombosis
Apendicitis perforada o perforación de otra víscera	Rotura vascular
Enfermedad pélvica inflamatoria	Oclusión por presión o torsión
Irritación química	Drepanocitosis
Úlcera perforada	Pared abdominal
Pancreatitis	Distorsión o tracción sobre el mesenterio
Dolor menstrual	Traumatismos o infecciones de los músculos
Obstrucción mecánica de víscera hueca	Distensión de las superficies viscerales, p. ej., por hemorragia
Obstrucción de intestino delgado o colon	Cápsula hepática o renal
Obstrucción de las vías biliares	Inflamación
Obstrucción del uréter	Apendicitis
	Fiebre tifoidea
	Enterocolitis neutropénica o "tiflitis"
Dolor irradiado de origen extraabdominal	
Cardiotorácico	Pleurodinia
Infarto agudo del miocardio	Neumotórax
Miocarditis, endocarditis, pericarditis	Empiema
Insuficiencia cardiaca congestiva	Enfermedad esofágica, lo que incluye espasmo, perforación o inflamación
Neumonía (en especial de los lóbulos inferiores)	Genitales
Embolia pulmonar	Torsión testicular
Causas metabólicas	
Diabetes	Insuficiencia suprarrenal aguda
Uremia	Fiebre mediterránea familiar
Hiperlipidemia	Porfiria
Hiperparatiroidismo	Deficiencia del inhibidor de la esterasa de C1 (edema angioneurótico)
Causas neurológicas/psiquiátricas	
Herpes zoster	Compresión de raíces nerviosas o de la médula espinal
Tabes dorsal	Trastornos funcionales
Causalgia	Trastornos psiquiátricos
Radiculitis por infección o artritis	
Causas tóxicas	
Envenenamiento por plomo	
Envenenamiento por insectos o animales	
Picadura de araña viuda negra	
Mordeduras de serpientes	
Mecanismos desconocidos	
Abstinencia de narcóticos	
Golpe de calor	

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL DOLOR ABDOMINAL

Duración y patrón: Estos elementos ofrecen señales sobre la naturaleza y gravedad del proceso, aunque algunos cuadros abdominales agudos son insidiosos o se acompañan de dolor crónico.

El *tipo y* la *ubicación* del dolor ofrecen una orientación general sobre la naturaleza de la enfermedad. El *dolor visceral* (por distensión de una víscera hueca) es poco circunscrito y a menudo se percibe en la línea media. El dolor intestinal tiende a ser de tipo cólico; cuando se origina en un punto proximal a la válvula ileocecal, se ubica por arriba y alrededor del ombligo. El dolor que se origina en el colon se percibe en el hipogastrio y los cuadrantes inferiores. Aquél por obstrucción biliar o de los ureteros hace que el paciente sufra dolor muy intenso. El *dolor somático* (por inflamación peritoneal) suele ser más agudo y más localizado a la región enferma (p. ej., apendicitis aguda, distensión de la cápsula hepática, renal o esplénica), se exacerba por los movimientos y provoca que el paciente permanezca quieto. Su patrón de irradiación puede ser útil: hombro derecho (origen hepatobiliar), hombro izquierdo (esplénico), centro de la espalda (pancreático), flancos (vías urinarias proximales), zona inguinal (genital o vías urinarias distales).

Factores que precipitan o reducen el dolor: se interroga sobre la relación entre dolor y alimentación (p. ej., gastrointestinal proximal, biliar, pancreático o por isquemia intestinal), defecación (colorrectal), micción (genitourinario o colorrectal), respiración (pleuropulmonar, hepatobiliar), posición (pancreático, reflujo gastroesofágico, musculoesquelético), ciclo menstrual o menarca (tuboovárico, endometrial, endometriosis), ejercicio (isquemia coronaria o intestinal, musculoesquelético), medicamentos o ciertos alimentos (trastornos de la motilidad, intolerancia a alimentos, reflujo gastroesofágico, porfiria, insuficiencia suprarrenal, cetoacidosis, toxinas) y estrés (trastornos de la motilidad, dispepsia no ulcerosa, síndrome de intestino irritable).

Síntomas concomitantes: se busca fiebre o escalofríos (infección, enfermedad inflamatoria, infarto), pérdida de peso (tumor, enfermedad inflamatoria, malabsorción, isquemia), náusea o vómito (obstrucción, infección, enfermedad inflamatoria o metabólica), disfagia u odinofagia (esofágico), saciedad precoz (gástrico), hematemesis (esofágico, gástrico, duodenal), constipación (colorrectal, perianal, genitourinario), ictericia (hepatobiliar, hemolítico), diarrea (enfermedad inflamatoria, infección, malabsorción, tumores secretores, isquemia, genitourinario), disuria, hematuria o secreción vaginal o peneana (genitourinario), hematoquezia (colorrectal o, en raras ocasiones, urinario), trastornos dermatológicos, articulares, oftálmicos (enfermedad inflamatoria, infección bacteriana o viral).

Factores predisponentes: interrogar sobre los antecedentes familiares (enfermedades inflamatorias, tumores, pancreatitis), hipertensión y aterosclerosis (isquemia), diabetes mellitus (trastornos de la motilidad, cetoacidosis), enfermedades del tejido conjuntivo (trastornos de la motilidad, serositis), depresión (trastornos de la motilidad, tumores), tabaquismo (isquemia), interrupción reciente del tabaquismo (enfermedad inflamatoria), alcoholismo (trastornos de la motilidad, enfermedad hepatobiliar, pancreática, gastritis, úlcera péptica).

Exploración física: explorar el abdomen en busca de traumatismos o cirugías previas, traumatismos agudos; distensión abdominal, líquido o aire; hipersensibilidad directa, por rebote y referida; dimensiones de hígado y bazo; tumores, soplos, alteraciones de los ruidos intestinales, hernias, masas arteriales. En la exploración rectal, buscar la presencia y ubicación de hipersensibilidad, tumores, sangre (macroscópica u oculta). En las mujeres debe realizarse una exploración ginecológica.

Exploración general: buscar datos de inestabilidad hemodinámica, desequilibrio acidobásico, deficiencia nutricional, coagulopatía, oclusión arterial, estigmas de hepatopatía, disfunción cardiaca, linfadenopatía y lesiones cutáneas.

Estudios de laboratorio y radiología: La elección depende del contexto clínico (en especial, intensidad del dolor, rapidez de inicio) y podría comprender biometría hemática completa, electrolitos séricos, perfil de coagulación, glucemia y pruebas de función hepática, renal y pancreática, radiografía de tórax para determinar la presencia de alguna afección en corazón, pulmones, mediastino y pleura. El electrocardiograma es útil para excluir la posibilidad de dolor referido por cardiopatía; radiografías simples de abdomen para valorar desplazamiento

o distensión intestinal, patrón hidroaéreo, aire libre en cavidad peritoneal, tamaño del hígado y calcificaciones abdominales (p. ej., cálculos biliares o renales, pancreatitis crónica).

Estudios especiales: incluyen ecografía abdominal (para visualizar conductos biliares, vesícula biliar, hígado, páncreas y riñones); CT para identificar masas, abscesos, datos de inflamación (engrosamiento de la pared intestinal, visualización de vasos mesentéricos, linfadenopatía, apendicitis), aneurisma aórtico; radiografías con bario (trago de bario, serie gastrointestinal proximal, tránsito intestinal, enema baritado); endoscopia de tubo digestivo alto, sigmoidoscopia o colonoscopia; colangiografía (endoscópica, percutánea o por resonancia magnética), angiografía (directa o por CT o MRI), y gammagrafía con isótopos radiactivos. En algunos casos es necesario realizar biopsia percutánea, laparoscopia y laparotomía exploradora.

DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y GRAVE

El dolor abdominal intenso de inicio agudo o el que se acompaña de síncope, hipotensión o aspecto séptico, requiere una valoración rápida y ordenada. Debe descartarse la posibilidad de obstrucción, perforación o estallamiento de una víscera hueca, disección o rotura de un vaso importante (sobre todo de un aneurisma aórtico), ulceración, septicemia abdominal, cetoacidosis y crisis suprarrenal.

ANAMNESIS BREVE Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Los datos más importantes de la historia clínica son edad, momento y actividad que realizaba el paciente al inicio del dolor, ubicación y tipo de dolor, irradiación, presencia de náusea, vómito o anorexia, modificación de síntomas en el tiempo, cambios del hábito intestinal y antecedentes menstruales. La exploración física se enfoca en el aspecto general del paciente [inquietud intensa por dolor (litiasis ureteral), inmovilidad (peritonitis, perforación)], postura (en el paciente que se inclina hacia delante existe la posibilidad de pancreatitis o perforación gástrica hacia la retrocavidad de los epiplones), presencia de fiebre o hipotermia, hiperventilación, cianosis, peristálsis, hipersensibilidad directa o por rebote, masa abdominal pulsátil, soplos abdominales, ascitis, sangre en recto, hipersensibilidad rectal o pélvica, y datos de coagulopatía. Los estudios de laboratorio más importantes son hematócrito (algunas veces es normal tras una hemorragia aguda o engañosa en la deshidratación), recuento leucocitario con diferencial, gases arteriales, electrolitos séricos, nitrógeno de urea en sangre (BUN), creatinina, glucosa, lipasa o amilasa, y examen general de orina. En las mujeres en edad reproductiva se realiza prueba de embarazo. Los estudios radiográficos deben incluir placa simple de abdomen en decúbito dorsal y de pie (decúbito lateral izquierdo cuando no es posible que el paciente permanezca de pie) para valorar el calibre del intestino y la presencia de aire libre en el peritoneo, proyección lateral para valoración del diámetro de la aorta, CT (si está disponible) para identificar datos de perforación intestinal, inflamación, infarto de un órgano sólido, hemorragia retroperitoneal, absceso o tumor. La paracentesis abdominal (o el lavado peritoneal en caso de traumatismo) puede evidenciar datos de hemorragia o peritonitis. La ecografía abdominal (cuando se cuenta con ella) revela evidencia de abscesos, colecistitis, obstrucción biliar o ureteral o hematoma, y además es útil para determinar el diámetro de la aorta.

ESTRATEGIAS PARA EL DIAGNÓSTICO

El primer punto es decidir si el paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico. En caso contrario, debe sospecharse algún accidente vascular grave, como un aneurisma aórtico abdominal sangrante. Estos pacientes deben recibir medidas limitadas de reanimación y trasladarse de inmediato para una exploración quirúrgica. Si el paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico, el siguiente punto es buscar rigidez abdominal; esta casi siempre se debe a perforación u obstrucción. El diagnóstico por lo general se establece por medio de una radiografía simple de tórax y una de abdomen.

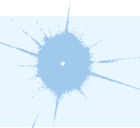
Cuando no hay rigidez abdominal, las causas pueden agruparse según la localización deficiente o precisa del dolor. Si el dolor no está circunscrito, debe descartarse la posibilidad de un aneurisma

aórtico. De ser así, la CT ayuda a establecer el diagnóstico; en caso contrario se descarta la posibilidad de apendicitis u obstrucción incipientes, isquemia mesentérica, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis y problemas metabólicos.

El dolor circunscrito al epigastrio puede ser de origen cardiaco o derivar de inflamación o perforación esofágicas, gastritis, úlcera péptica, cólico biliar o colecistitis, o pancreatitis. El dolor localizado al cuadrante superior derecho corresponde a cualquiera de estas enfermedades y además a pielonefritis o nefrolitiasis, absceso hepático, absceso subdiafragmático, embolia pulmonar o neumonía, o bien puede ser de origen musculoesquelético. Las posibilidades adicionales en caso de dolor localizado al cuadrante superior izquierdo son infarto o rotura esplénicos, esplenomegalia, y úlcera gástrica o péptica. El dolor en el cuadrante inferior derecho puede deberse a apendicitis, divertículo de Meckel, enfermedad de Crohn, diverticulitis, adenitis mesentérica, hematoma en la vaina del recto, absceso del psoas, absceso o torsión ováricos, embarazo ectópico, salpingitis, síndromes febriles familiares, litiasis ureteral o herpes zóster. El dolor en el cuadrante inferior izquierdo puede ser causado por diverticulitis, perforación de neoplasia u otras entidades ya mencionadas.

TRATAMIENTO DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y GRAVE

La prioridad es administrar líquidos intravenosos, corregir los desequilibrios acidobásicos que ponen en riesgo la vida, y valorar la necesidad de una cirugía de urgencia; el seguimiento cuidadoso con valoración frecuente (cuando sea posible, por la misma persona) es esencial. Es necesario aliviar el dolor. El uso de narcóticos es controversial. En forma tradicional, los narcóticos se diferían hasta establecer el diagnóstico y definir el plan de tratamiento, puesto que el hecho de enmascarar los signos podría retrasar la toma de acciones necesarias. Sin embargo, la evidencia de que los narcóticos en realidad enmascaran el diagnóstico es muy escasa.



Para una revisión más detallada, véase Jacobs DO, Silen W: Dolor abdominal, cap. 20 p. 103, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed. .

38 Náuseas, vómito e indigestión

NÁUSEAS Y VÓMITO

El término *náusea* se refiere al deseo inminente de vomitar y a menudo precede o acompaña al vómito. El *vómito* se refiere a la expulsión violenta del contenido gástrico a través de la boca. Las *arcadas* constituyen la actividad respiratoria rítmica y laboriosa que precede al vómito. La *regurgitación* se refiere a la expulsión suave del contenido gástrico en ausencia de náuseas y contracción muscular diafragmática abdominal. La *rumia* es la regurgitación con masticación y deglución reiterativas de los alimentos provenientes del estómago.

FISIOPATOLOGÍA

El contenido gástrico es propulsado hacia el esófago cuando hay relajación del fondo gástrico y del esfínter gastroesofágico, seguido por una elevación rápida de la presión intraabdominal por contracción de los músculos abdominales y diafragmáticos. La elevación de la presión intratorácica desplaza el material hasta la boca. La elevación refleja del paladar blando y el cierre de la glotis protegen a la nasofaringe y tráquea y completan el acto del vómito. El vómito es regulado por dos áreas del tronco cerebral, el centro del vómito y la zona de descarga de los quimiorreceptores. Cuando se activa la zona de descarga de los quimiorreceptores se generan impulsos en el centro del vómito, que regula el acto físico de vomitar.

ETIOLOGÍA

Las náuseas y el vómito constituyen manifestaciones de un gran número de enfermedades (cuadro 38-1).

CUADRO 38-1 Causas de náusea y vómito

Intraperitoneales	Extraperitoneales	Fármacos/trastornos metabólicos
Trastornos obstructivos	Enfermedades cardiopulmonares	Fármacos
Obstrucción pilórica	Miocardiopatía	Quimioterapia para cáncer
Obstrucción del intestino delgado	Infarto del miocardio	Antibióticos
Obstrucción de colon	Problemas del laberinto	Antiarrítmicos
Síndrome de la arteria mesentérica superior	Cinetosis	Digoxina
Infecciones intestinales	Laberintitis	Hipoglucemiantes orales
Virales	Cáncer	Anticonceptivos orales
Bacterianas	Trastornos intracerebrales	Enfermedades endocrinas/metabólicas
Enfermedades inflamatorias	Neoplasia maligna	Embarazo
Colecistitis	Hemorragia	Uremia
Pancreatitis	Absceso	Cetoacidosis
Apendicitis	Hidrocefalia	Enfermedades de la tiroides y paratiroides
Hepatitis	Enfermedades psiquiátricas	Insuficiencia suprarrenal
Alteración de la función sensitivomotora	Anorexia y bulimia nerviosa	Toxinas
Gastroparesia	Depresión	Insuficiencia hepática
Pseudoobstrucción intestinal	Vómito posoperatorio	Etanol
Reflujo gastroesofágico		
Náusea idiopática crónica		
Vómito funcional		
Síndrome del vómito cíclico		
Síndrome de hiperémesis por canabinoides		
Síndrome de rumiación		
Cólico biliar		
Radiación abdominal		

VALORACIÓN

La anamnesis, que incluye el uso de fármacos, la cronología y las características del vómito, es muy útil. Por ejemplo, el vómito matutino es característico del embarazo, la uremia y la gastritis alcohólica; el vómito con olorfeculento significa que existe obstrucción intestinal distal o una fístula gastrocólica; el vómito en proyectil sugiere hipertensión intracraneal; el vómito durante una comida o inmediatamente después es secundario a causas psicógenas o a una úlcera péptica. Los síntomas concomitantes también son útiles: vértigo y tinitus en la enfermedad de Ménière, reducción del dolor abdominal al vomitar en la úlcera péptica y saciedad precoz en la gastroparesia. La radiografía sugiere diversos diagnósticos como obstrucción intestinal. El tránsito esofagogástrico permite valorar la motilidad de la porción proximal del aparato digestivo y la mucosa. En ciertos casos está indicado realizar otros estudios como una gammagrafía del vaciamiento gástrico (gastroparesia diabética) y una CT de cerebro.

COMPLICACIONES

Rotura del esófago (síndrome de Boerhaave), hematemesis por un desgarro de la mucosa (síndrome de Mallory-Weiss), deshidratación, desnutrición, caries y erosiones dentales, alcalosis metabólica, hipopotasemia y neumonitis por aspiración.

TRATAMIENTO NÁUSEA Y VÓMITO

La finalidad del tratamiento es corregir la causa específica. La eficacia de los antieméticos depende de la causa de los síntomas, de la respuesta del paciente y de los efectos secundarios. Los antihistamínicos como la meclizina y dimenhidrinato son eficaces para las náuseas por disfunción del oído interno. Los anticolinérgicos como la escopolamina son efectivos para las náuseas de la cinetosis. Los derivados del haloperidol y la fenotiacina como la proclorperazina suelen ser eficaces para las náuseas y vómitos leves, pero la sedación, hipotensión y síntomas de Parkinson son efectos secundarios frecuentes. Los antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida son mejores que las fenotiacinas para el tratamiento de la náusea y vómito excesivos y son útiles, en especial, en el tratamiento de la gastroparesia. La metoclopramida IV es eficaz como profilaxia de las náuseas cuando se administra antes de la quimioterapia. El ondansetrón y granisetrón, bloqueadores de los receptores de serotonina, y los glucocorticoides se utilizan en el tratamiento de la náusea y vómito que acompañan a los antineoplásicos para el cáncer. El aprepitant, antagonista de los receptores de neurocinina, es beneficioso para las náuseas que provocan ciertos medicamentos eméticos como el cisplatino. La eritromicina es eficaz en algunos pacientes con gastroparesia.

INDIGESTIÓN

La palabra *indigestión* es un término inespecífico que comprende a una gran variedad de molestias en la parte superior del abdomen como agruras, regurgitación y dispepsia (molestia o dolor en la parte superior del abdomen). Estos síntomas son causados por enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD).

FISIOPATOLOGÍA

El reflujo gastroesofágico es consecuencia del reflujo de ácido proveniente del estómago hacia el esófago, disfunción motora gástrica o hipersensibilidad aferente visceral. Numerosas situaciones facilitan el reflujo gastroesofágico: el aumento del contenido gástrico (por una comida abundante, estasis gástrica o hipersecreción de ácido), ciertos factores físicos (decúbito, inclinarse), la elevación de la presión en el estómago (ropa apretada, obesidad, ascitis, embarazo) y pérdida (casi siempre intermitente) del tono del esfínter esofágico inferior (por ciertas enfermedades como esclerodermia, tabaquismo, anticolinérgicos, antagonistas de los conductos de calcio). La hernia hiatal también facilita el paso de ácido hasta el esófago.

HISTORIA NATURAL

Cerca de 40% de los estadounidenses manifiesta agruras una vez al mes y 7% las presenta diario. La dispepsia funcional se define como la dispepsia con más de tres meses de duración sin una causa orgánica. La dispepsia funcional es la causa de los síntomas en 60% de los pacientes con síntomas dispépticos. Sin embargo, las úlceras pépticas a causa de infección por *Helicobacter pylori* o por el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) constituye la causa en 15% de los casos.

El esófago no suele lesionarse, pero 5% de los pacientes desarrolla úlceras esofágicas y algunos incluso estenosis; entre 8 y 20% desarrolla metaplasia glandular de células epiteliales, llamado *esófago de Barrett*, que tiene el riesgo de convertirse en adenocarcinoma.

Algunas manifestaciones extraesofágicas son asma, laringitis, tos crónica, neumonitis por aspiración, bronquitis crónica, apnea del sueño, caries dental, halitosis e hipo.

VALORACIÓN

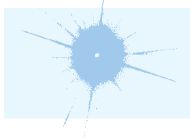
La presencia de disfagia, odinofagia, pérdida de peso inexplicable, vómito recurrente que provoca deshidratación, sangre oculta o macroscópica o un tumor palpable o adenopatía, son señales importantes que requieren una valoración radiográfica, endoscópica o quirúrgica dirigida. Por lo general los pacientes con tales señales reciben tratamiento empírico. En personas mayores de 45 años, se busca *H. pylori*. Cuando es positivo, se indica tratamiento para erradicar al microorganismo. Los pacientes que no responden al tratamiento contra *H. pylori*, los que son mayores de 45 años de edad y los que tienen señales de alarma casi siempre se someten a endoscopia del tubo digestivo alto.

TRATAMIENTO INDIGESTIÓN

Algunas medidas que ayudan a prevenir el reflujo gastroesofágico son bajar de peso; elevar la cabecera de la cama y evitar las comidas abundantes, tabaquismo, cafeína, alcohol, chocolate, alimentos grasosos, jugos cítricos y NSAID. Los antiácidos se utilizan ampliamente. En los estudios clínicos se ha observado que los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) son más eficaces que los bloqueadores de los receptores de la histamina (ranitidina) en los pacientes con y sin erosiones esofágicas. En el **capítulo 147** se describen los esquemas para erradicar a *H. pylori*. En el subgrupo de pacientes que padece de molestias posprandiales, se puede recurrir a los estimulantes de la motilidad como metoclopramida y eritromicina.

Las técnicas quirúrgicas (fundoplicatura de Nissen, técnica de Belsey), funcionan mejor en personas jóvenes cuyos síntomas han mejorado con los inhibidores de la bomba de protones o que necesitan tratamiento por el resto de la vida. También se pueden utilizar en los pacientes que son resistentes al tratamiento médico. En los estudios clínicos no ha sido posible demostrar la superioridad de uno sobre el otro.

La evitación de comidas productoras de gas (p. ej., dietas bajas en FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y poliol fermentables) y tratamientos para modificar la flora, pueden reducir los síntomas, pero su eficacia aún no está probada.



Para una revisión más detallada, véase Hasler WL: Náusea, vómito e indigestión, cap. 54, p. 258, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

39 Disfagia

DISFAGIA

Disfagia es la dificultad para desplazar alimento o líquido por la boca, faringe y esófago. El paciente siente que el material deglutido se detiene en el trayecto. *Odinofagia* es el dolor durante la deglución. *Globo faríngeo* es la sensación de una masa alojada en la faringe que no afecta la deglución.

FISIOPATOLOGÍA

La disfagia se produce por dos mecanismos principales: obstrucción mecánica o disfunción motora. Las causas mecánicas de la disfagia pueden ser luminales (p. ej., bolo alimenticio grande, cuerpo extraño), intrínsecas al esófago (inflamación, membranas y anillos, estenosis, tumores) o extrínsecas al esófago (espondilitis cervical, crecimiento tiroideo o tumoración mediastínica, compresión vascular). Las anomalías en la función motora que causan disfagia pueden relacionarse con defectos en el inicio del reflejo de la deglución (p. ej., parálisis lingual, falta de saliva, lesiones que afectan los componentes sensitivos de los pares craneales X y XI), trastornos del músculo estriado faríngeo y esofágico (p. ej., trastornos musculares como polimiositis y dermatomiositis, lesiones neurológicas como miastenia grave, polio o esclerosis lateral amiotrófica) y trastornos del músculo liso esofágico (p. ej., acalasia, esclerodermia, distrofia miotónica).

ESTUDIO DEL PACIENTE
Disfagia

La anamnesis puede ayudar al diagnóstico presuntivo en cerca de 80% de los pacientes. La dificultad únicamente con los sólidos implica disfagia mecánica. La dificultad con sólidos y líquidos puede ocurrir en etapas avanzadas de la disfagia mecánica, pero es un signo temprano de la disfagia motora. A veces, los pacientes pueden señalar el sitio donde se atora el alimento. La pérdida de peso desproporcionada al grado de disfagia puede ser signo de neoplasia maligna subyacente. Es factible que la ronquera se relacione con afectación de la laringe en el proceso patológico primario (p. ej., trastornos neuromusculares), alteración neoplásica del nervio laríngeo recurrente o laringitis por reflujo gastroesofágico.

La exploración física puede revelar signos de enfermedades musculoesqueléticas, neurológicas o bucofaríngeas. El examen del cuello permite descubrir tumoraciones que invadan el esófago. Los cambios cutáneos podrían sugerir la naturaleza sistémica de la enfermedad subyacente (p. ej., esclerodermia).

La disfagia casi siempre es síntoma de enfermedad orgánica y no una molestia funcional. Si se sospecha disfagia bucofaríngea, la videofluoroscopia de la deglución puede ser diagnóstica. Es posible valorar la disfagia mecánica con un trago de bario y esofagogastroscopia con biopsia endoscópica. El trago de bario y los estudios de motilidad esofágica permiten demostrar la presencia de disfagia motora. La figura 39-1 presenta un algoritmo que muestra una estrategia para valorar al paciente con disfagia.

DISFAGIA BUCOFARÍNGEA

El paciente tiene dificultad para iniciar la deglución; el alimento se detiene al nivel de la hendidura supraesternal; puede haber regurgitación nasofaríngea y aspiración.

Las causas incluyen las siguientes: sólo para sólidos, carcinoma, vaso anormal, membrana congénita o adquirida (síndrome de Plummer-Vinson en la deficiencia de hierro), osteofito cervical; para sólidos y líquidos, barra cricofaríngea (p. ej., esfínter esofágico superior hipertenso o hipotenso), divertículo de Zenker (saculación en la línea media posterior en la intersección de la faringe y



FIGURA 39-1 Valoración del paciente con disfagia. Las causas en negritas son las más frecuentes. ENT, oído, nariz y garganta; GERD, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

el músculo cricofaríngeo), miastenia grave, miopatía por glucocorticoide, hipertiroidismo, hipotiroidismo, distrofia miotónica, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, apoplejía, parálisis bulbar, parálisis pseudobulbar.

DISFAGIA ESOFÁGICA

El alimento se detiene en la parte media o inferior del esternón; puede relacionarse con regurgitación, aspiración u odinofagia. Las causas incluyen las siguientes: sólo para sólidos, anillo esofágico inferior (anillo de Schatzki, con síntomas casi siempre intermitentes), estenosis gastrointestinal (se acompaña de pirosis), carcinoma, estenosis por cáusticos; para sólidos y líquidos, espasmo esofágico difuso (se presenta con dolor esofágico y es intermitente), esclerodermia (progresiva y se acompaña de pirosis), acalasia (progresiva y ocurre sin pirosis).

DOLOR TORÁCICO NO CARDIACO

De los pacientes que se presentan con dolor torácico, 30% tiene una causa esofágica en lugar de angina. Muchas veces, el interrogatorio y la exploración física no permiten distinguir el dolor cardiaco del no cardiaco. Descartar primero la enfermedad cardiaca. Las causas incluyen las siguientes: enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos de la motilidad esofágica, enfermedad por úlcera péptica, cálculos biliares, enfermedad psiquiátrica (ansiedad, ataques de pánico, depresión).

VALORACIÓN

Se considera una prueba terapéutica contra el reflujo (omeprazol); si no hay respuesta, se realiza vigilancia ambulatoria del pH luminal por 24 h; si es negativa, la manometría esofágica podría demostrar un trastorno motor. A veces vale la pena hacer una prueba terapéutica con imipramina, 50 mg vía oral a la hora de acostarse. Se considera la valoración psiquiátrica en algunos casos.

TRASTORNOS POR MOTILIDAD ESOFÁGICA

Es posible que los pacientes tengan un espectro de hallazgos manométricos que van desde anomalías inespecíficas hasta entidades clínicas definidas.

ACALASIA

Obstrucción motora causada por el esfínter esofágico inferior (LES) hipertenso, relajación incompleta del LES o pérdida de la peristalsis en la porción de músculo liso del esófago. Las causas incluyen: primaria (idiopática) o secundaria por enfermedad de Chagas, linfoma, carcinoma, pseudoobstrucción intestinal idiopática crónica, isquemia, virus neurotrópicos, fármacos, toxinas, radioterapia, posterior a vagotomía.

VALORACIÓN

La radiografía torácica muestra ausencia de burbuja aérea gástrica. El trago de bario muestra esófago dilatado con estrechamiento distal en forma de pico y nivel hidroaéreo. Se practica endoscopia para descartar cáncer, sobre todo en personas mayores de 50 años de edad. La manometría muestra presión normal o alta del LES, disminución de la relajación del LES, ausencia de peristalsis.

TRATAMIENTO ACALASIA

La dilatación neumática con globo es eficaz en 85% de los casos, con riesgo de 3 a 5% de perforación o hemorragia. La inyección de toxina botulínica en la endoscopia para relajar el LES es una maniobra segura y eficaz, pero su efecto dura sólo alrededor de 12 meses. La miotomía del LES (procedimiento de Heller) es beneficioso, pero 10 a 30% de los pacientes desarrolla reflujo gastroesofágico. La nifedipina, 10 a 20 mg, o el dinitrato de isosorbide, 5 a 10 mg sublinguales antes de las comidas, pueden evitar la necesidad de dilatación o intervención quirúrgica. El sildenafilo también aumenta la relajación del LES inducida por la deglución.

TRASTORNOS ESPÁSTICOS

El espasmo esofágico difuso implica múltiples contracciones del cuerpo esofágico, espontáneas e inducidas por la deglución, que son de inicio simultáneo, de larga duración y recurrentes. Las causas incluyen las siguientes: primarias (idiopáticas) o secundarias a enfermedad por reflujo gastroesofágico, estrés emocional, diabetes, alcoholismo, neuropatía, radioterapia, isquemia o enfermedad vascular de la colágena.

Una variante importante es el esófago en cascanueces: contracciones peristálticas de gran amplitud (>180 mmHg), relacionadas sobre todo con dolor torácico o disfagia, pero sin relación consistente entre los síntomas y la manometría. Es probable que el trastorno se resuelva con el tiempo o que evolucione a espasmo difuso; se acompaña con mayor frecuencia de depresión, ansiedad y somatización.

VALORACIÓN

El trago de bario muestra esófago en sacacorchos, pseudodivertículos y espasmo difuso. La manometría demuestra el espasmo con múltiples contracciones esofágicas de gran amplitud y duración. En el esófago en cascanueces, las contracciones son peristálticas y de gran amplitud. Si se descartó la cardiopatía, puede usarse edrofonio, ergonovina o betanecol para inducir espasmo.

TRATAMIENTO TRASTORNOS ESPÁSTICOS

Por lo general, los anticolinérgicos tienen poco valor; los nitratos (dinitrato de isosorbide, 5 a 10 mg VO antes de las comidas) y los antagonistas del calcio (nifedipina, 10 a 20 mg VO antes de las comidas) son más efectivos. Los casos resistentes al tratamiento médico a veces se benefician con la dilatación con globo. Pocos pacientes requieren tratamiento quirúrgico: miotomía longitudinal del músculo circular esofágico. Es útil el tratamiento concomitante de la depresión o de otro trastorno psicológico.

ESCLERODERMIA

La atrofia del músculo liso esofágico y la fibrosis pueden ocasionar ausencia de peristalsis esofágica, lo que conduce a incompetencia del LES con la esofagitis por reflujo y estenosis consecuentes. El tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico se trata en el capítulo 38.

INFLAMACIÓN ESOFÁGICA

ESOFAGITIS VIRAL

El herpesvirus I y II, el virus de varicela-zoster y el citomegalovirus (CMV) pueden causar esofagitis, muy frecuente en pacientes inmunocomprometidos (p. ej., con sida). Las manifestaciones incluyen odinofagia, disfagia, fiebre y hemorragia. El diagnóstico se hace por endoscopia con biopsia, citología con cepillo y cultivo.

TRATAMIENTO ESOFAGITIS VIRAL

Por lo general, la enfermedad se autolimita en la persona inmunocompetente; la lidocaína viscosa alivia el dolor; en los casos prolongados y en sujetos inmunocomprometidos, las esofagitis por herpes y por virus de la varicela se tratan con aciclovir, 5 a 10 mg/kg IV c/8 h por 10 a 14 días, luego 200 a 400 mg VO cinco veces al día por una semana o valaciclovir 1 g VO tres veces al día por siete días. La infección por CMV se trata con ganciclovir, 5 mg/kg IV c/12 h hasta la curación, lo cual puede tardar semanas. El valganciclovir oral (900 mg c/12 h) es una alternativa eficaz al tratamiento parenteral. En los sujetos que no responden, a veces es efectivo foscarnet, 90 mg/kg IV c/12 h por 21 días.

ESOFAGITIS POR *CANDIDA*

En sujetos inmunocomprometidos y en aquellos con neoplasias malignas, diabetes, hipoparatiroidismo, hemoglobinopatía, lupus eritematoso sistémico, lesión esofágica corrosiva, la infección esofágica por *Candida* puede manifestarse con odinofagia, disfagia y candidosis bucal (50%). El diagnóstico se hace por endoscopia, con identificación de placas blancas amarillentas o nódulos en la mucosa roja friable. En la tinción con hidróxido de potasio se observan las hifas características. En los pacientes con sida, el desarrollo de síntomas a veces obliga a una prueba terapéutica.

TRATAMIENTO ESOFAGITIS POR *CANDIDA*

En pacientes inmunocomprometidos, el tratamiento de elección es fluconazol, 200 mg VO el día 1 después 100 mg diariamente por una a dos semanas; las alternativas incluyen itraconazol, 200 mg VO c/12 h, o ketoconazol, 200 a 400 mg VO c/24 h; a menudo es necesario el tratamiento a largo plazo. Los pacientes que responden mal o aquellos que no pueden deglutir pueden presentar respuesta terapéutica a la administración de caspofungina, 50 mg IV c/24 h por siete a 21 días.

ESOFAGITIS RELACIONADA CON FÁRMACOS

La doxiciclina, tetraciclina, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, cloruro de potasio, quinidina, sulfato ferroso, clindamicina, alprenolol y alendronato pueden inducir inflamación local en el esófago. Los factores predisponentes incluyen acostarse después de tragar las píldoras con pocos sorbos de agua y factores anatómicos que invadan el esófago y disminuyan la velocidad de tránsito.

TRATAMIENTO ESOFAGITIS RELACIONADA CON FÁRMACOS

Suspensión del fármaco que la provoca, uso de antiácidos y dilatación de cualquier estenosis resultante.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La inflamación mucosa con eosinófilos y fibrosis submucosa se observa sobre todo en pacientes con alergias alimentarias. Este diagnóstico depende de la presencia de síntomas de esofagitis más los hallazgos adecuados en la biopsia esofágica. Entre las causas se implicó a la eotaxina-3, una quimiocina eosinofílica. Pueden encontrarse elevadas las concentraciones de IL-5 y quimiocina del timo y de activación regulada (TARC). El tratamiento incluye un curso de 12 semanas de fluticasona deglutida (440 μg c/12 h) con un inhalador de dosis medida.

OTRAS CAUSAS DE ESOFAGITIS EN EL SIDA

Las causas posibles incluyen micobacterias, *Cryptosporidium*, *Pneumocystis*, úlceras esofágicas idiopáticas y úlceras gigantes (posible efecto citopático del VIH). A veces, las úlceras responden a los glucocorticoides sistémicos.



Para una revisión más detallada, véase Hirano I, Kahrilas PJ: Disfagia, cap. 53, p. 254; y Kahrilas PJ, Hirano I: Enfermedades del esófago, cap. 347, p. 1900, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

40 Diarrea, estreñimiento y malabsorción

FUNCIÓN GASTROINTESTINAL NORMAL

ABSORCIÓN DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

El aporte de líquido al tubo digestivo es de 8 a 10 L al día, incluidos los 2 L que se ingieren a diario; la mayor parte se absorbe en el intestino delgado. La absorción colónica normal es de 0.05 a 2 L al día, con capacidad para absorber 6 L, en caso necesario. La absorción intestinal de agua sigue en forma pasiva al transporte activo de sodio, cloro, glucosa y sales biliares. Los mecanismos adicionales de transporte incluyen el intercambio Cl^-/HCO_3^-; intercambio Na^+/H^+; secreción de H^+, K^+, Cl^- y HCO_3^-; cotransporte Na^+-glucosa, y transporte activo de Na^+ a través de la membrana basolateral mediante la Na^+,K^+-ATPasa.

ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

1. *Intestino delgado proximal:* hierro, calcio, folato, grasas (después de la hidrólisis de triglicéridos a ácidos grasos por acción de la lipasa y colipasa pancreáticas), proteínas (después de hidrólisis por las peptidasas pancreática e intestinal), carbohidratos (después de hidrólisis por efecto de amilasas y disacaridasas); los triglicéridos se absorben como micelas después de su solubilización por medio de las sales biliares; los aminoácidos y dipéptidos se absorben mediante transportadores específicos; los azúcares se absorben por transporte activo.
2. *Intestino delgado distal:* vitamina B_{12}, sales biliares, agua.
3. *Colon:* agua, electrolitos.

MOTILIDAD INTESTINAL

Permite la propulsión del contenido intestinal desde el estómago hasta el ano, así como la separación de los componentes para facilitar la absorción de nutrientes. La propulsión está controlada por mecanismos neurales, miógenos y hormonales. Está mediada por el complejo motor migratorio, una onda organizada de actividad neuromuscular que se origina en la parte distal del estómago durante el ayuno y migra despacio por todo el intestino delgado. La motilidad colónica está mediada por peristalsis local para impulsar las heces. La defecación se produce por relajación del esfínter anal interno como respuesta a la distensión rectal, con control voluntario de la contracción del esfínter anal externo.

DIARREA

FISIOLOGÍA

Formalmente se define como un gasto fecal >200 g al día con una dieta baja en fibra (occidental); también se usa a menudo para referirse a heces sueltas o líquidas. La diarrea está mediada por uno o más de los mecanismos siguientes.

DIARREA OSMÓTICA

Los solutos no absorbidos aumentan la presión oncótica intraluminal, lo que causa pérdida de agua; casi siempre cesa con el ayuno; el desequilibrio osmolal fecal es mayor de 40 (véase más adelante). Las causas incluyen deficiencia de disacaridasas (p. ej., lactasa), insuficiencia pancreática, crecimiento bacteriano excesivo, ingestión de lactulosa o sorbitol, abuso de laxante polivalente, enfermedad celiaca o esprúe tropical y síndrome de intestino corto. La deficiencia de lactasa puede ser primaria (más frecuente en sujetos de raza negra y en asiáticos, casi siempre se presenta en el

adulto joven) o secundaria (por gastroenteritis viral, bacteriana o protozoaria, enfermedad celiaca, esprúe tropical o kwashiorkor).

DIARREA SECRETORA

La secreción activa de iones produce pérdida obligada de agua; la diarrea casi siempre es líquida, a menudo profusa, no se modifica con el ayuno; las concentraciones fecales de Na^+ y K^+ son altas, con desequilibrio osmolal <40. Las causas incluyen infecciones virales (p. ej., rotavirus, virus Norwalk), infecciones bacterianas (p. ej., cólera, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Staphylococcus aureus*), protozoarios (*Giardia, Isospora, Cryptosporidium*), trastornos relacionados con sida (incluyen micobacterianos e inducidos por VIH), fármacos (p. ej., teofilina, colchicina, prostaglandinas, diuréticos), síndrome de Zollinger-Ellison (producción excesiva de gastrina), tumores productores de péptido intestinal vasoactivo (VIP), tumores carcinoides (histamina y serotonina), carcinoma medular de la tiroides (prostaglandinas y calcitonina), mastocitosis sistémica, leucemia basofílica, adenomas vellosos colónicos distales (secreción directa de líquido rico en potasio), colitis colagenosa y microscópica, diarrea por cólera (por malabsorción ileal de sales biliares).

DIARREA EXUDATIVA

Inflamación, necrosis y desprendimiento de la mucosa colónica; puede incluir un componente de diarrea secretora por liberación de prostaglandina por las células inflamatorias. Por lo general, las heces contienen leucocitos polimorfonucleares, así como sangre oculta o evidente. Las causas incluyen infecciones bacterianas [p. ej., *Campylobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia*, *E. coli* invasora o enterotoxigénica, *Vibrio parahaemolyticus,* colitis por *Clostridium difficile* (a menudo inducida por antibióticos)], parásitos colónicos (p. ej., *Entamoeba histolytica*), enfermedad de Crohn, proctocolitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria idiopática, enterocolitis por radiación, antineoplásicos para cáncer e isquemia intestinal.

MOTILIDAD INTESTINAL ALTERADA

Alteración del control coordinado de la propulsión intestinal; la diarrea a menudo es intermitente o se alterna con estreñimiento. Las causas incluyen diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo, enfermedades vasculares de la colágena, parasitosis, estados con aumento de secreción de gastrina o VIP, amiloidosis, laxantes (sobre todo agentes con magnesio), antibióticos (es especial, eritromicina), fármacos colinérgicos, disfunción neurológica primaria (p. ej., enfermedad de Parkinson, neuropatía traumática), impactación fecal, enfermedad diverticular y síndrome de colon irritable. La sangre en la luz intestinal tiene efecto catártico, y la hemorragia de tubo digestivo alto causa diarrea por aumento en la motilidad.

DISMINUCIÓN EN LA SUPERFICIE DE ABSORCIÓN

Por lo general, se debe a manipulación quirúrgica (p. ej., redistribución o resección intestinal extensa) que dejan una superficie de absorción insuficiente para la digestión de grasa y carbohidratos, y para la absorción de líquidos y electrolitos; ocurre en forma espontánea por fístulas enteroentéricas (sobre todo, gastrocólicas).

VALORACIÓN POR ANAMNESIS

Es preciso distinguir a la diarrea de la incontinencia fecal, del cambio en el calibre de las heces, de la hemorragia rectal y de las evacuaciones pequeñas, frecuentes, pero por lo demás normales. Es esencial la anamnesis cuidadosa. La alternancia de diarrea y estreñimiento sugiere obstrucción colónica fija (p. ej., por carcinoma) o síndrome de intestino irritable. La evolución súbita y aguda, a menudo con náusea, vómito y fiebre, es típica de infecciones virales y bacterianas, diverticulitis, isquemia, enterocolitis por radiación o diarrea inducida por fármacos y puede ser la presentación inicial de la enfermedad inflamatoria intestinal. Más de 90% de las enfermedades diarreicas agudas es de causa infecciosa. Una evolución más prolongada (>4 semanas) y más insidiosa sugiere malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno metabólico o endocrino, insuficiencia pancreática,

CUADRO 40-1 Causas infecciosas de diarrea en pacientes con sida

Patógenos no oportunistas	Patógenos oportunistas
Shigella	Protozoarios
Salmonella	*Cryptosporidium*
Campylobacter	*Isospora belli*
Entamoeba histolytica	Microsporidios
Chlamydia	*Blastocystis hominis*
Neisseria gonorrhoeae	Virus
Treponema pallidum y otras espiroquetas	Citomegalovirus
Giardia lamblia	Herpes simple
	Adenovirus
	VIH
	Bacterias
	Complejo *Mycobacterium avium*

abuso de laxantes, isquemia, neoplasia (estado de hipersecreción u obstrucción parcial) o síndrome de intestino irritable. Las parasitosis y ciertas formas de enteritis bacteriana también pueden ocasionar síntomas crónicos. Las heces muy fétidas u oleosas sugieren malabsorción de grasa. La impactación fecal puede causar diarrea aparente porque sólo el líquido pasa la obstrucción parcial. Varias causas infecciosas de diarrea se relacionan con inmunodepresión (**cuadro 40-1**).

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la diarrea aguda grave, a menudo son prominentes los signos de deshidratación. La fiebre e hipersensibilidad abdominal sugieren infección o enfermedad inflamatoria, pero muchas veces están ausentes en la enteritis viral. La evidencia de desnutrición sugiere evolución crónica. Con frecuencia, ciertos signos se relacionan con estados de deficiencias específicas secundarios a la malabsorción (p. ej., queilosis en la deficiencia de riboflavina o de hierro, glositis en la deficiencia de vitamina B_{12} y de folato). En el **cuadro 40-2** se presentan las preguntas para los pacientes con diarrea crónica.

EXAMEN FECAL

El cultivo de patógenos bacterianos, examen en busca de leucocitos, medición de la toxina de *C. difficile* y la prueba en busca de huevecillos y parásitos son componentes importantes de la valoración de pacientes con diarrea grave, prolongada o sanguinolenta. La presencia de sangre (prueba de sangre oculta en heces) o leucocitos (tinción de Wright) sugiere inflamación (p. ej., colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, infección o isquemia). La tinción de Gram de las heces puede ser diag-

CUADRO 40-2 Exploración física en pacientes con diarrea crónica

1. ¿Hay manifestaciones generales que sugieran malabsorción o enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) como anemia, dermatitis herpetiforme, edema o dedos hipocráticos?
2. ¿Hay manifestaciones sugestivas de neuropatía neurovegetativa subyacente o enfermedad vascular de la colágena en las pupilas, ortostasis, piel, manos o articulaciones?
3. ¿Hay alguna masa o dolor?
4. ¿Existe alguna anormalidad en la mucosa rectal, defectos rectales o alteración de la función del esfínter anal?
5. ¿Hay manifestaciones mucocutáneas de enfermedad sistémica, como dermatitis herpetiforme (enfermedad celiaca), eritema nodoso (colitis ulcerativa), rubor (carcinoide) o úlceras bucales por IBD o enfermedad celiaca?

nóstica en caso de infección por *Staphylococcus, Campylobacter* o *Candida*. La esteatorrea (confirmada con tinción Sudán III de la muestra fecal o análisis cuantitativo de grasa fecal en 72 h) sugiere malabsorción o insuficiencia pancreática. La medición de los niveles de Na^+ y K^+ en el agua fecal ayuda a distinguir la diarrea osmótica de los otros tipos; la diarrea osmótica se acompaña de desequilibrio osmolal fecal >40, en donde el desequilibrio osmolal fecal = $\text{osmoles}_{\text{séricos}}$ $[2 \times (Na^+ + K^+)_{\text{fecales}}]$.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La biometría hemática completa puede demostrar anemia (pérdida aguda o crónica de sangre, o malabsorción de hierro, folato o vitamina B_{12}), leucocitosis (inflamación), eosinofilia (enfermedad parasitaria, neoplásica e intestinal inflamatoria). Las concentraciones séricas de calcio, albúmina, hierro, colesterol, folato, vitamina B_{12}, vitamina D y caroteno; capacidad sérica de unión con hierro, y el tiempo de protrombina pueden aportar evidencia de malabsorción intestinal o mala digestión.

OTRAS PRUEBAS

La prueba de absorción de D-xilosa es una forma conveniente para detección de la función absorbente del intestino delgado. La biopsia del intestino delgado es muy útil para valorar la malabsorción intestinal. Las valoraciones especializadas incluyen prueba de Schilling (malabsorción de B_{12}), prueba de lactosa H_2 en aliento (malabsorción de carbohidratos), pruebas de [^{14}C]xilosa y lactulosa H_2 en aliento (crecimiento bacteriano excesivo), prueba glucocólica en aliento (malabsorción ileal), prueba de trioleína en aliento (malabsorción de grasa), y pruebas de bentiromida y secretina (insuficiencia pancreática). La sigmoidoscopia o colonoscopia con biopsia ayudan al diagnóstico de colitis (sobre todo pseudomembranosa, isquémica, microscópica); tal vez no permita diferenciar entre la colitis infecciosa y la no infecciosa (sobre todo la ulcerativa idiopática). Los estudios radiográficos con contraste con bario a veces sugieren malabsorción (engrosamiento de pliegues intestinales), enfermedad inflamatoria intestinal (ileítis o colitis), tuberculosis (inflamación ileocecal), neoplasia, fístula o trastornos en la motilidad.

TRATAMIENTO DIARREA

En la **figura 40-1** se presenta el algoritmo para el tratamiento de las enfermedades diarreicas agudas. El tratamiento sintomático incluye rehidratación vigorosa (IV o con soluciones orales de glucosa y electrolitos), restitucion de electrolitos, agentes para unión con los compuestos de efecto osmótico (p. ej., caolina-pectina) y opioides para disminuir la motilidad intestinal (p. ej., loperamida, difenoxilato; los opioides están contraindicados en las diarreas infecciosas o inflamatorias. En la **figura 40-2** se presenta una estrategia para el tratamiento de la diarrea crónica.

SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

La malabsorción intestinal de los nutrientes ingeridos puede ocasionar diarrea osmótica, esteatorrea o deficiencias específicas (p. ej., hierro, folato, vitaminas B_{12}, A, D, E y K). El **cuadro 40-3** presenta las causas frecuentes de malabsorción intestinal. La enteropatía perdedora de proteínas puede ser resultado de varias causas de malabsorción; se relaciona con hipoalbuminemia y puede detectarse mediante la medición de α_1-antitripsina fecal o de las concentraciones de albúmina radiomarcada. El tratamiento se dirige a la enfermedad subyacente.

ESTREÑIMIENTO

Se define como disminución en la frecuencia de evacuación a menos de una por semana, o dificultad para la defecación; puede ocasionar dolor abdominal, distensión e impactación fecal, con la obstrucción consecuente y raras veces, perforación. El estreñimiento es una queja frecuente y a

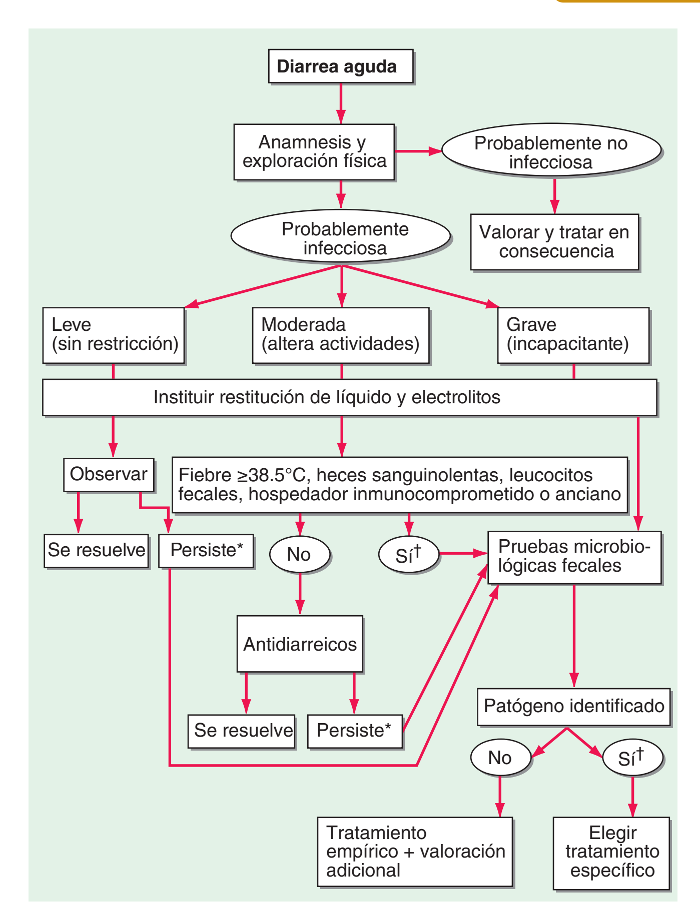
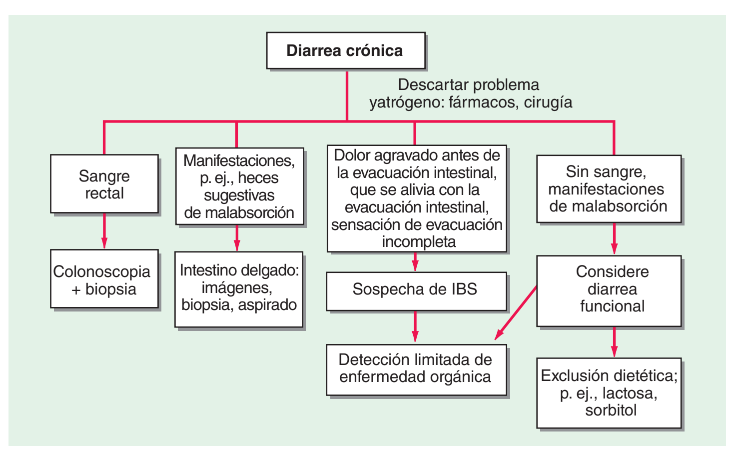


FIGURA 40-1 Algoritmo para el tratamiento de la diarrea aguda. Antes de la valoración, considere el tratamiento empírico con (*) metronidazol y con (†) quinolona.

menudo subjetiva. Los factores contribuyentes incluyen inactividad, dieta baja en fibra y asignación inadecuada de tiempo para la defecación.

CAUSAS ESPECÍFICAS

Motilidad colónica alterada por disfunción neurológica (diabetes mellitus, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, enfermedad de Chagas, enfermedad de Hirschsprung, pseudoobstrucción intestinal idiopática crónica, megacolon idiopático), esclerodermia, fármacos (p. ej., anticolinérgicos, opioides, antiácidos con aluminio o calcio, antagonistas de los conductos del calcio, complementos de hierro, sucralfato), hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipopotasiemia, hipercalcemia, deshidratación, causas mecánicas (tumores colorrectales, diverticulitis, vólvulo, hernia, intususcepción) y dolor anorrectal (por fisuras, hemorroides, abscesos o proctitis) que causan retención, estreñimiento e impactación fecal.



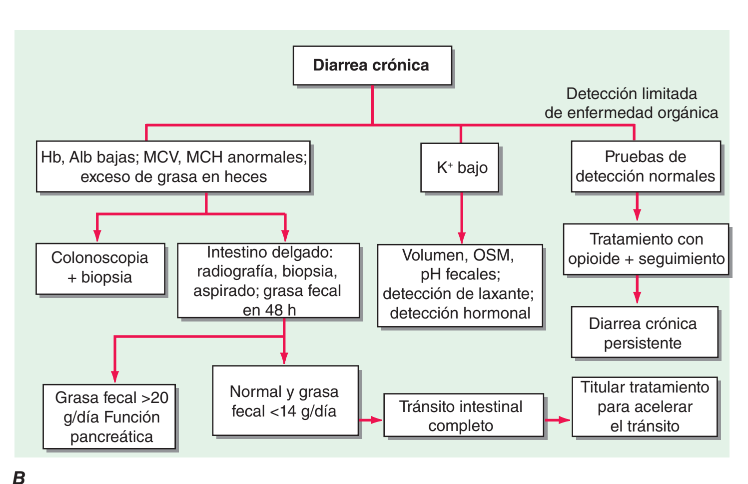


FIGURA 40-2 Diarrea crónica. **A.** Tratamiento inicial con base en los síntomas o características clínicas acompañantes. **B.** Valoración con base en los datos de un estudio inicial limitado apropiado para la enfermedad en busca de enfermedad orgánica. Alb, albúmina; Hb, hemoglobina; IBS, síndrome de colon irritable; MCH, hemoglobina corpuscular media; MCV, volumen corpuscular medio; OSM, osmolaridad (*reimpreso de M Camilleri: Ciln Gastroenterol Hepatol 2:198, 2004*).

TRATAMIENTO ESTREÑIMIENTO

En la figura 40-3 se presenta un algoritmo de tratamiento. En ausencia de una causa identificable, el estreñimiento puede mejorar tranquilizando al paciente, con ejercicio, aumento de la fibra dietética, sustancias para aumento de volumen (p. ej., *psyllium*) y aumento del consumo dietético. Los tratamientos específicos incluyen eliminación de la obstrucción intestinal (fecalito, tumor), suspender agentes no esenciales que reducen la motilidad (sobre todo antiácidos

CUADRO 40-3 Causas frecuentes de malabsorción

Mala digestión: pancreatitis crónica, fibrosis quística, carcinoma pancreático.

Deficiencia de sales biliares: cirrosis, colestasis, crecimiento bacteriano excesivo (síndromes de asa ciega, divertículos intestinales, trastornos por hipomotilidad), reabsorción ileal anormal (resección, enfermedad de Crohn), agentes de unión con sales biliares (colestiramina, carbonato de calcio, neomicina).

Superficie de absorción insuficiente: resección intestinal masiva, fístula gastrocólica, derivación yeyunoileal.

Obstrucción linfática: linfoma, enfermedad de Whipple, linfangiectasia intestinal.

Enfermedad vascular: pericarditis constrictiva, insuficiencia cardiaca del lado derecho, insuficiencia mesentérica arterial o venosa.

Enfermedad mucosa: infección (sobre todo ***Giardia***, enfermedad de Whipple, esprúe tropical), enfermedades inflamatorias (sobre todo enfermedad de Crohn), enteritis por radiación, enteritis eosinofílica, yeyunitis ulcerativa, mastocitosis, esprúe tropical, trastornos infiltrativos (amiloidosis, esclerodermia, linfoma, esprúe colagenoso, colitis microscópica), anormalidades bioquímicas (enteropatía sensible al gluten, deficiencia de disacaridasa, hipogammaglobulinemia, abetalipoproteinemia, deficiencias para el transporte de aminoácidos), trastornos endocrinos (diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo, síndrome de Zollinger-Ellison, síndrome carcinoide).

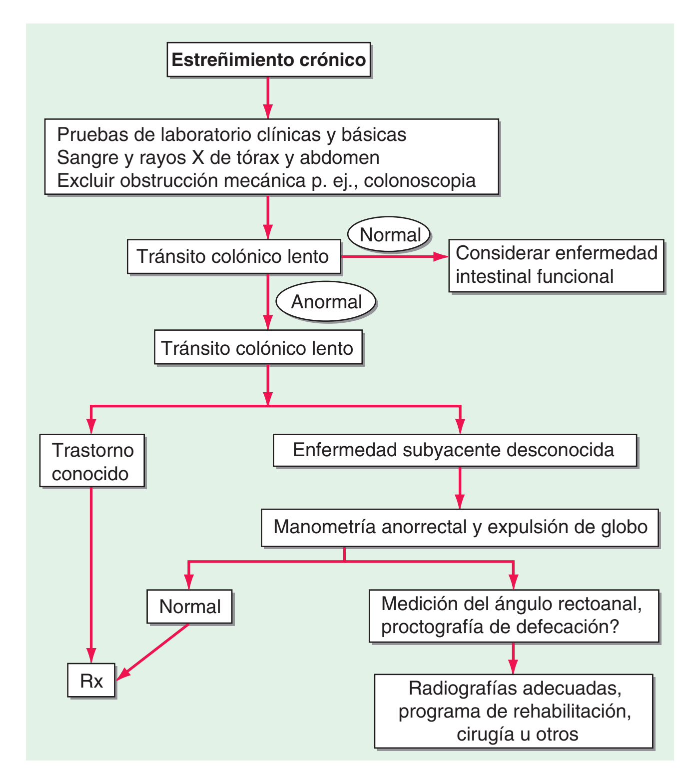


FIGURA 40-3 Algoritmo para el tratamiento del estreñimiento crónico.

con aluminio o calcio, opioides) o sustitución de antiácidos con magnesio por antiácidos de aluminio. Para el alivio sintomático, a veces se necesitan magnesio u otros catárticos. En caso de hipomotilidad o dismotilidad, o en presencia de opioides, son eficaces los agentes osmóticos (p. ej., lactulosa oral, soluciones para lavado intestinal que contienen polietilenglicol), laxantes emolientes orales o rectales (p. ej., sales de docusato) y el aceite mineral.



Para una revisión más detallada, véase Camilleri M, Murray JA: Diarrea y estreñimiento, cap. 55, p. 264; y Binder HJ: Trastornos de la absorción, cap. 349, p. 1932, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

41 Hemorragia de tubo digestivo

PRESENTACIÓN

1. *Hematemesis:* vómito de sangre o de sangre alterada ("posos de café") que indica hemorragia proximal al ligamento de Treitz.
2. *Melena:* evacuación de sangre alterada (negra) por el recto (se requieren >100 mL de sangre para una evacuación melénica) casi siempre indica hemorragia proximal al ligamento de Treitz, pero puede ser distal, hasta del colon ascendente; la pseudomelena puede ser resultado de la ingestión de hierro, bismuto, orozuz, betabeles, moras, carbón.
3. *Rectorragia:* hemorragia rectal de color rojo brillante o marrón, casi siempre implica sangrado distal al ligamento de Treitz, aunque éste puede provenir de la porción alta del tubo digestivo (> 1 000 mL).
4. *Prueba positiva de sangre oculta en heces con o sin deficiencia de hierro.*
5. *Síntomas de pérdida de sangre:* p. ej., obnubilación o disnea.

CAMBIOS HEMODINÁMICOS

El descenso ortostático en la presión sanguínea >10 mmHg casi siempre indica una reducción mayor a 20% del volumen sanguíneo (con o sin síncope, obnubilación, náusea, transpiración, sed).

CHOQUE

La presión sanguínea sistólica <100 mmHg casi siempre indica un descenso menor de 30% en el volumen sanguíneo (con o sin palidez, piel fría).

CAMBIOS DE LABORATORIO

Es posible que el hematocrito no revele la magnitud de la pérdida sanguínea por el retraso en el equilibrio con el líquido extravascular. Leucocitosis y trombocitosis leves. El aumento del nitrógeno ureico en sangre es frecuente en la hemorragia de tubo digestivo alto.

SIGNOS PRONÓSTICOS ADVERSOS

Edad >60 años, enfermedades relacionadas, coagulopatía, inmunosupresión; presentación con choque, hemorragia recidivante, por varices, inicio de sangrado en el hospital, estigmas endoscópicos de hemorragia reciente [p. ej., "vaso visible" en la base de la úlcera (véase más adelante)].

HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO

CAUSAS

Frecuentes

Úlcera péptica (representa casi 50%), gastropatía [alcohol, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), estrés], esofagitis, desgarro de Mallory-Weiss (desgarro mucoso en la unión gastroesofágica por arqueo), varices gastroesofágicas.

Menos frecuentes

Sangre deglutida (epistaxis); neoplasia esofágica, gástrica o intestinal; tratamiento anticoagulante y fibrinolítico; gastropatía hipertrófica (enfermedad de Ménétrier); aneurisma aórtico; fístula aortoentérica (por injerto aórtico); malformación arteriovenosa; telangiectasias (síndrome de Osler-Rendu-Weber); lesión de Dieulafoy (vaso submucoso ectásico); vasculitis; enfermedad del tejido conectivo (pseudoxantoma elástico, síndrome de Ehlers-Danlos); discrasias sanguíneas; neurofibroma; amiloidosis; hemobilia (origen biliar).

VALORACIÓN

Después de la reanimación hemodinámica (véase más adelante y figura 41-1).

- Anamnesis y exploración física: fármacos (mayor riesgo de hemorragia de tubo digestivo alto o bajo con ácido acetilsalicílico y NSAID), úlcera previa, antecedente hemorrágico y familiar, manifestaciones de cirrosis o vasculitis, etc. Los ruidos intestinales hiperactivos favorecen un origen gastrointestinal.
- Aspirado nasogástrico para detectar sangre evidente si el origen no queda claro en la anamnesis; el resultado puede ser falso negativo hasta en 16% de los pacientes si la hemorragia cesó o si el origen está en el duodeno. Es inútil hacer una prueba de sangre oculta en el aspirado.
- Endoscopia superior: exactitud >90%; permite visualizar el sitio hemorrágico y abre la posibilidad de intervención terapéutica; es obligatoria en caso de sospecha de varices, fístulas aortoentéricas; permite identificar un "vaso visible" (arteria sobresaliente en el cráter ulceroso), que conlleva un riesgo alto (casi 50%) de hemorragia recidivante.
- Radiografía de tubo digestivo alto con bario: exactitud de casi 80% para identificar una lesión, aunque no confirma el origen de la hemorragia; es una alternativa aceptable a la endoscopia en la hemorragia resuelta o crónica leve.
- Arteriografía mesentérica selectiva: cuando la hemorragia intensa impide la identificación del origen en la endoscopia.
- Gammagrama con radioisótopo (p. ej., eritrocitos o albúmina marcados con ^{99}Tc); se usa sobre todo como prueba de detección para confirmar que la hemorragia es lo bastante rápida para que la arteriografía tenga valor o cuando la hemorragia es intermitente y de origen desconocido.

HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO BAJO

CAUSAS

Lesiones anales (hemorroides, fisuras), traumatismo rectal, proctitis, colitis (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, colitis infecciosa, isquémica, radiación), pólipos y carcinoma colónicos, angiodisplasia (ectasia vascular), diverticulosis, intususcepción, úlcera solitaria, discrasias sanguíneas, vasculitis, enfermedad del tejido conectivo, neurofibroma, amiloidosis, anticoagulación.

VALORACIÓN (VÉASE MÁS ADELANTE Y LA figura 41-2)

- Anamnesis y exploración física.
- En presencia de cambios hemodinámicos, realizar endoscopia de la porción superior seguida de colonoscopia. En ausencia de cambios hemodinámicos, realizar anoscopia y sigmoidoscopia o colonoscopia flexible. Descartar hemorroides, fisura, úlcera, proctitis, neoplasia.
- Colonoscopia: a menudo es la prueba de elección, pero es posible que no se pueda realizar si la hemorragia es masiva.

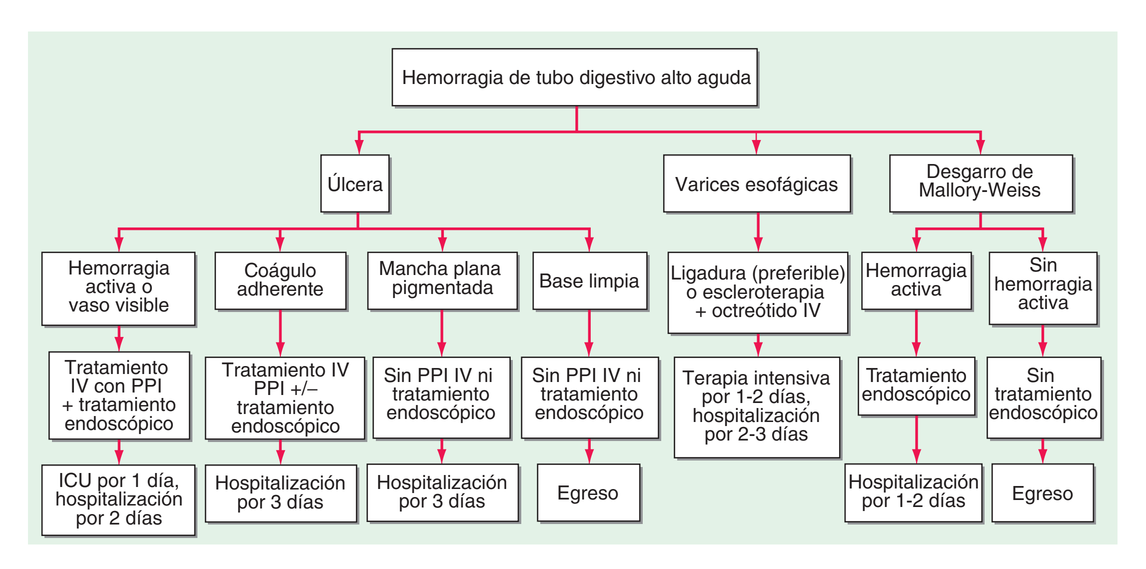


FIGURA 41-1 Algoritmo sugerido para pacientes con hemorragia aguda de tubo digestivo alto. Las recomendaciones sobre el nivel de atención y el momento para el egreso asumen que el paciente se estabilizó, ya no presenta hemorragia ni otros problemas médicos concomitantes. PPI, inhibidor de la bomba de protones.

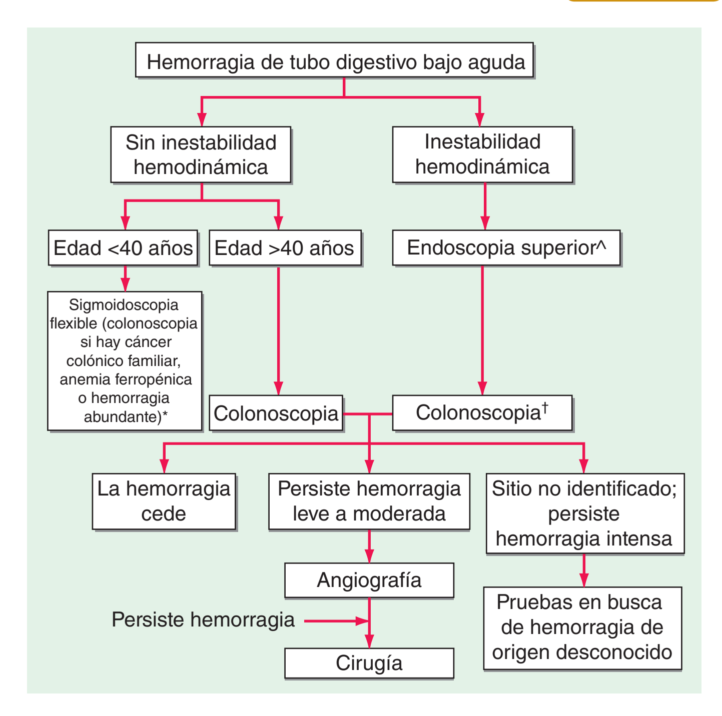


FIGURA 41-2 Algoritmo sugerido para pacientes con hemorragia aguda de tubo digestivo bajo. *Algunos sugieren colonoscopia para cualquier grado de hemorragia rectal en pacientes menores de 40 años. ^ Si una endoscopia de tubo digestivo alto revela una fuente definida, no se requiere valoración adicional. †Si la hemorragia masiva no brinda tiempo para el lavado colónico, proceda con la angiografía.

- Enema con bario: no tiene aplicación en la hemorragia activa.
- Arteriografía: cuando la hemorragia es intensa (requiere >0.5 mL/min; tal vez se necesite un gammagrama con radioisótopo de la hemorragia previo al estudio igual que antes); define el sitio hemorrágico o vasculatura anormal.
- Exploración quirúrgica (último recurso).

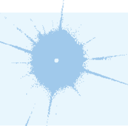
HEMORRAGIA DE ORIGEN DESCONOCIDO

Muchas veces, el origen es el intestino delgado. Considere radiografía con enteroclisis de este último (radiografía cuidadosa con bario por intubación oral del intestino delgado), gammagrafía de Meckel, enteroscopia (endoscopia del intestino delgado) o laparotomía exploradora con enteroscopia transoperatoria.

TRATAMIENTO HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO Y BAJO

- Acceso venoso con un catéter IV de calibre grande (14 a18); catéter venoso central para hemorragias mayores y en pacientes con enfermedad cardiaca. Vigilar signos vitales, gasto urinario, hematocrito (el descenso puede retrasarse). El lavado gástrico no tiene beneficio comprobado, pero limpia el estómago antes de la endoscopia. La solución salina helada puede destruir los coágulos; es preferible agua corriente a temperatura ambiente. A veces es necesaria la intubación para proteger la vía respiratoria.

- Tipo sanguíneo y pruebas cruzadas (6 unidades para hemorragia intensa).
- Preparación quirúrgica cuando la hemorragia es masiva.
- Soporte de la presión arterial con líquidos isotónicos (solución salina normal); albúmina y plasma fresco congelado en cirróticos. Concentrados eritrocíticos cuando estén disponibles (sangre entera en hemorragia masiva); mantener el hematocrito >25 a 30. Plasma fresco congelado y vitamina K (10 mg SC o IV) en cirróticos con coagulopatía.
- Calcio IV (p. ej., hasta 10 a 20 mL de gluconato de calcio IV durante 10 a15 min) si el calcio sérico disminuye (por transfusión de sangre con citrato). El tratamiento farmacológico empírico (antiácidos, antagonistas del receptor H_2, omeprazol) no tiene beneficio comprobado.
- Medidas específicas. *Varices:* octreótido (bolo de 50 μg/h, 50 μg/h en infusión por dos a cinco días). Taponamiento con sonda de sonda de Sengstaken-Blakemore, esclerosis endoscópica o ligadura con banda; el propranolol o nadolol en dosis suficientes para producir bloqueo beta reducen el riesgo de hemorragia por varices inicial o recurrente (no usar en hemorragia aguda) (**cap. 155**). *Úlcera con vaso visible o hemorragia activa*: coagulación endoscópica bipolar, con sonda calórica o láser, o inyección de adrenalina. *Gastritis:* embolización o infusión de vasopresina de la arteria gástrica izquierda. *Telangiectasias del tubo digestivo:* etinilestradiol/noretisterona (0.05/1.0 mg VO al día), puede prevenir hemorragia recurrente, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. *Diverticulosis:* arteriografía mesentérica con vasopresina intraarterial. *Angiodisplasia:* coagulación colonoscópica bipolar o con láser, puede regresar con la sustitución de la válvula aórtica estenótica.
- Indicaciones para cirugía urgente: hemorragia no controlada o prolongada, hemorragia recidivante grave, fístula aortoentérica. Para hemorragia por varices intratable, considere la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS).



Para una revisión más detallada, véase Laine L: Hemorragia del tubo digestivo, cap. 57, p. 276, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

42 Ictericia y valoración de la función hepática

ICTERICIA

Definición

Pigmentación amarilla de la piel, causada por aumento en la concentración de bilirrubina sérica, a menudo es más fácil de distinguir en las escleróticas. La ictericia en las escleróticas se presenta cuando la concentración sérica de bilirrubina es ≥51 μmol/L (≥3 mg/100 mL); la coloración amarilla de la piel también se produce por aumento en la concentración sérica de caroteno, pero sin pigmentación de las escleróticas.

Metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina es el principal producto de degradación de la hemoglobina liberada de los eritrocitos viejos. Al principio, se une con la albúmina, se transporta al hígado, se conjuga para convertirse en

una forma hidrosoluble (glucurónido) por acción de la transferasa de glucuronosilo, se excreta en la bilis y se convierte en urobilinógeno en el colon. La mayor parte del urobilinógeno se excreta en las heces; una pequeña parte se reabsorbe y excreta por vía renal. La bilirrubina sólo puede filtrarse en los riñones en su forma conjugada (se mide como la fracción "directa"); por tanto, el aumento de la bilirrubina sérica *directa* se relaciona con bilirrubinuria. El aumento en la producción y excreción de bilirrubina (incluso sin hiperbilirrubinemia, como en la hemólisis) produce concentraciones altas de urobilinógeno en orina.

Etiología

La hiperbilirrubinemia es resultado de 1) producción excesiva; 2) anormalidades en la captación, conjugación o excreción de la bilirrubina, o 3) regurgitación de la bilirrubina no conjugada o conjugada desde los hepatocitos o conductos biliares dañados (**cuadro 42-1**).

CUADRO 42-1 Causas de hiperbilirrubinemia aislada

- I. Hiperbilirrubinemia indirecta
  - A. Trastornos hemolíticos
    - 1. Hereditarios
      - a. Esferocitosis, eliptocitosis, deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato o de cinasa de piruvato
      - b. Anemia drepanocítica
    - 2. Adquiridos
      - a. Anemias hemolíticas microangiopáticas
      - b. Hemoglobinuria paroxística nocturna
      - c. Anemia por acantocitos
      - d. Hemólisis inmunitaria
      - e. Infecciones parasitarias
        - 1. Malaria
        - 2. Babesiosis
  - B. Eritropoyesis inefectiva
    - 1. Deficiencia de cobalamina, folato, talasemia y deficiencia grave de hierro
    - 2. Talasemia
  - C. Aumento de la producción de bilirrubina
    - 1. Transfusión masiva de sangre
    - 2. Reabsorción de hematoma
  - D. Fármacos
    - 1. Rifampicina, 2. probenecid, 3. ribavirina
  - E. Trastornos hereditarios
    - 1. Crigler-Najjar tipos I y II
    - 2. Síndrome de Gilbert
- II. Hiperbilirrubinemia directa
  - A. Trastornos hereditarios
    - 1. Síndrome de Dubin-Johnson
    - 2. Síndrome de Roto

Valoración

Los primeros pasos en la valoración del paciente con ictericia son determinar si 1) la hiperbilirrubinemia es conjugada o no conjugada, y 2) si hay otras pruebas bioquímicas hepáticas anormales (figs. 42-1 y 42-2, cuadros 42-2 y 42-3). La valoración clínica esencial incluye anamnesis (sobre todo duración de la ictericia, prurito, dolor relacionado, factores de riesgo para enfermedades de transmisión parenteral, medicamentos, consumo de etanol, antecedente de viaje, cirugía, embarazo, presencia de cualquier síntoma acompañante), exploración física (hepatomegalia, hipersensibilidad sobre la región hepática, vesícula palpable, esplenomegalia, ginecomastia, atrofia testicular, otros estigmas de hepatopatía crónica), pruebas sanguíneas hepáticas (véase más adelante) y biometría hemática completa.

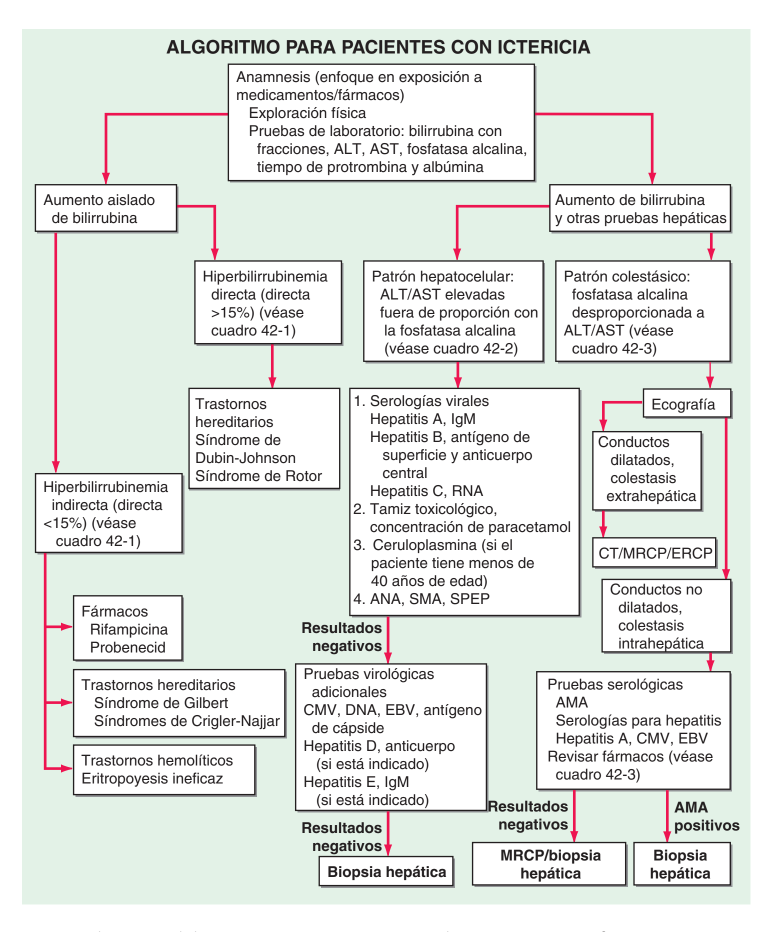


FIGURA 42-1 Valoración del paciente con ictericia. ALT, alanina aminotransferasa; AMA, anticuerpo antimitocondrial; AST, aspartato aminotransferasa; ERCP, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética; SMA, anticuerpo contra músculo liso; SPEP, electroforesis de proteínas séricas; CT, tomografía computarizada.



FIGURA 42-2 Algoritmo para la valoración de pruebas de función hepática anormales. α AT, α1 antitripsina; AlkP, fosfatasa alcalina; ALT, alanina aminotransferasa; AMA, anticuerpos antimitocondriales; ERCP, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada; GGT, γ-glutamil transpeptidasa; HAV, virus de la hepatitis A; HBc, antígeno central de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HCV, virus de la hepatitis C; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética; p-ANCA, anticuerpos citoplásmicos perinucleares contra neutrófilos; SMA, anticuerpos contra músculo liso.

Síndrome de Gilbert

Conjugación anormal de la bilirrubina a causa de actividad disminuida de la glucuronosilo transferasa de UDP (difosfato de uridina). El resultado es hiperbilirrubinemia no conjugada leve, casi siempre <103 μmol/L (<6 mg/100 mL). Afecta a 3 a 7% de la población; proporción varones: mujeres, 2 a 7:1.

PRUEBAS SANGUÍNEAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Se usan para detectar la presencia de enfermedad hepática (fig. 42-2), diferenciar entre los tipos (cuadro 42-4), valorar la magnitud del daño hepático, y seguir la respuesta al tratamiento.

Bilirrubina

Aporta información sobre la captación hepática, funciones metabólica (conjugación) y excretora; la fracción conjugada (directa) se distingue de la no conjugada mediante una prueba química (cuadro 42-1).

CUADRO 42-2 Trastornos hepatocelulares que podrían causar ictericia

Hepatitis viral
- Hepatitis A, B, C, D y E
- Virus Epstein-Barr
- Citomegalovirus
- Herpes simple

Alcohol

Toxicidad farmacológica
- Predecible, dependiente de dosis, p. ej., paracetamol
- Impredecible, idiosincrásica, p. ej., isoniazida

Toxinas ambientales
- Cloruro de vinilo
- Té del arbusto de jamaica – alcaloides tipo pirrolizidina
- Kava kava
- Hongos silvestres – *Amanita phalloides* o *A. verna*

Enfermedad de Wilson

Hepatitis autoinmunitaria

CUADRO 42-3 Trastornos colestásicos que pueden causar ictericia

I. Intrahepáticos
- A. Hepatitis viral
  1. Hepatitis colestásica fibrótica – hepatitis B y C
  2. Hepatitis A, virus Epstein-Barr, citomegalovirus
- B. Hepatitis alcohólica
- C. Toxicidad farmacológica
  1. Colestasis pura – anabólicos y anticonceptivos esteroideos
  2. Hepatitis colestásica – clorpromazina, estolato de eritromicina
  3. Colestasis crónica – clorpromazina y proclorperazina
- D. Cirrosis biliar primaria
- E. Colangitis esclerosante primaria
- F. Síndrome de conducto biliar evanescente
  1. Rechazo crónico de trasplante hepático
  2. Sarcoidosis
  3. Fármacos
- G. Hepatopatía congestiva y hepatitis isquémica
- H. Hereditarias
  1. Colestasis intrahepática familiar progresiva
  2. Colestasis recurrente benigna
- I. Colestasis del embarazo
- J. Nutrición parenteral total
- K. Septicemia no hepatobiliar
- L. Colestasis posoperatoria benigna
- M. Síndrome paraneoplásico

(*continúa*)

CUADRO 42-3 Trastornos colestásicos que pueden causar ictericia (*Continuación*)

- N. Enfermedad venosa oclusiva
- O. Enfermedad injerto contra hospedero
- P. Enfermedad infiltrativa
  1. Tuberculosis
  2. Linfoma
  3. Amiloidosis
- Q. Infecciones
  1. Paludismo
  2. Leptospirosis

II. Extrahepática
- A. Maligna
  1. Colangiocarcinoma
  2. Cáncer pancreático
  3. Cáncer vesicular
  4. Cáncer ampular
  5. Compromiso maligno de los ganglios linfáticos en el hilio hepático
- B. Benigna
  1. Coledocolitiasis
  2. Estenosis biliares posoperatorias
  3. Colangitis esclerosante primaria
  4. Pancreatitis crónica
  5. Colangiopatía por sida
  6. Síndrome de Mirizzi
  7. Enfermedad parasitaria (ascariosis)

Aminotransferasas (transaminasas)

El aspartato aminotransferasa (AST; SGOT) y la alanina aminotransferasa (ALT; SGPT); son indicadores sensibles de la lesión celular hepática; los incrementos más altos se ven en la necrosis hepatocelular (p. ej., hepatitis viral, lesión hepática tóxica o isquémica, obstrucción aguda de vena hepática), a veces con obstrucción biliar completa súbita (p. ej., por cálculo biliar); anormalidades más leves en trastornos colestásicos, cirróticos e infiltrativos; poca relación entre el grado de daño celular hepático y la concentración de aminotransferasas. La ALT es más específica para medir la lesión hepática, ya que el AST también se encuentra en el músculo estriado y en otros órganos. La lesión hepática inducida por etanol casi siempre produce aumentos modestos con mayor incremento de AST que de ALT.

Fosfatasa alcalina

Indicador sensible de colestasis, obstrucción biliar (la enzima aumenta con más rapidez que la bilirrubina sérica) e infiltración hepática; hay incrementos leves en otras formas de enfermedad hepática; es poco específica por su amplia distribución en tejidos. También se observan elevaciones en la infancia normal, embarazo y enfermedades óseas. Pueden distinguirse las isoenzimas de tejidos específicos mediante el fraccionamiento o por las diferencias en la estabilidad al calor (la actividad de la enzima hepática es estable en condiciones que la eliminan de la ósea).

5′-Nucleotidasa (5′-NT)

Patrón de elevación en enfermedad hepatobiliar similar al de la fosfatasa alcalina; es más específica para trastornos hepáticos; se usa para establecer si el hígado es el origen del aumento de la fosfata-

CUADRO 42-4 Patrones de pruebas hepáticas en trastornos hepatobiliares

Tipo de trastorno	Bilirrubina	Aminotransferasas
Hemólisis /síndrome de Gilbert	Normal a 86 μmol/L (5 mg/100 mL) 85% por fracciones indirectas Sin bilirrubinuria	Normales
Necrosis hepatocelular aguda (hepatitis viral y farmacológica, toxinas hepáticas, insuficiencia cardiaca aguda)	Ambas fracciones pueden elevarse El pico casi siempre sigue a las aminotransferasas Bilirrubinuria	Altas, a menudo >500 UI ALT >AST
Trastornos hepatocelulares crónicos	Pueden elevarse ambas fracciones Bilirrubinuria	Altas, pero casi siempre <300 UI
Hepatitis alcohólica Cirrosis	Pueden elevarse ambas fracciones Bilirrubinuria	AST:ALT >2 sugiere hepatitis o cirrosis alcohólica
Colestasis intrahepática y extrahepática	Pueden elevarse ambas fracciones	Normales o aumento moderado
(Ictericia obstructiva)	Bilirrubinuria	Rara vez >500 UI
Enfermedades infiltrativas (tumor, granulomas, obstrucción parcial del conducto biliar)	Casi siempre normal	Normales o aumento ligero
Fosfatasa alcalina	**Albúmina**	**Tiempo de protrombina**
Normal	Normal	Normal
Normal o aumento <3 × normal	Normal	Casi siempre normal. Si >5 × control y no se corrige con vitamina K parenteral, sugiere mal pronóstico
Normal o aumento <3 × normal	A menudo baja	A menudo prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Normal o aumento <3 × normal	A menudo baja	A menudo prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Alta, a menudo aumento >4 × normal	Normal, a menos que sea crónica	Normal Si es prolongado, se corrige con vitamina K parenteral
Alta, a menudo aumento >4 × normal Fraccionada o confirmar el origen hepático con 5′ nucleotidasa o glutamil transpeptidasa gamma	Normal	Normal

sa alcalina, sobre todo en niños, embarazadas, y en pacientes con posible enfermedad ósea concomitante.

Glutamiltranspeptidasa γ (GGT)

Se relaciona con la actividad de la fosfatasa alcalina. El aumento es menos específico para colestasis que la fosfatasa alcalina o la 5′-nucleotidasa.

Factores de coagulación (véase también el capítulo 64)

Miden la actividad de factores de coagulación; su prolongación se debe a deficiencia o inactividad de estos últimos. Todos los factores de coagulación, salvo el factor VIII, se sintetizan en el hígado, y la deficiencia puede presentarse en poco tiempo por una enfermedad hepática diseminada, como en la hepatitis, lesión tóxica o cirrosis. Es la mejor prueba individual para medir la función sintética del hígado; útil para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad hepática aguda. Los factores de coagulación II, VII, IX y X funcionan sólo en presencia de la vitamina K liposoluble. La prolongación del tiempo de protrombina por malabsorción de grasa se distingue de la enfermedad hepática por la respuesta completa y rápida a la restitución de la vitamina K.

Albúmina

El descenso en la concentración sérica se debe a la disminución de la síntesis hepática (hepatopatía crónica o desnutrición prolongada) o a las pérdidas excesivas en la orina o heces. Es un indicador poco sensible de la disfunción hepática aguda, ya que la semivida de esta proteína en el suero es de dos a tres semanas. En pacientes con hepatopatía crónica, el grado de hipoalbuminemia se relaciona con la gravedad de la disfunción hepática.

Globulina

A menudo hay hiperglobulinemia policlonal leve en las enfermedades hepáticas crónicas; el aumento marcado es frecuente en la hepatitis crónica activa *autoinmunitaria*.

Amoniaco

El incremento de las concentraciones sanguíneas se debe a la deficiencia en las vías de desintoxificación hepática y derivación portosistémica, como ocurre en la hepatitis fulminante, exposición a toxinas hepáticas e hipertensión portal grave (p. ej., por cirrosis). La elevación del amoniaco sanguíneo no tiene una relación adecuada con la función hepática ni con la presencia o grado de encefalopatía aguda.

PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER IMÁGENES HEPATOBILIARES

Ecografía (US)

Permite el examen rápido sin penetración corporal de las estructuras abdominales; no implica exposición a radiación; su costo es relativamente bajo, el equipo es portátil; las imágenes e interpretación dependen mucho de la experiencia del examinador; es muy valioso para detectar dilatación de conductos biliares y cálculos vesiculares (>95%); es mucho menos sensible para cálculos intraductales (casi 60%). Es el medio más sensible para detectar la ascitis; su sensibilidad es moderada para descubrir masas hepáticas, pero es excelente para discriminar entre estructuras sólidas y quísticas; útil para dirigir los procedimientos para biopsia con aguja percutánea de lesiones sospechosas. La ecografía Doppler es útil para confirmar la permeabilidad y flujo en las venas portal, hepáticas y derivaciones portosistémicas. Las imágenes mejoran por la presencia de ascitis, pero se alteran por la existencia de gas en el intestino; la ecografía endoscópica se afecta menos por el gas intestinal y es sensible para establecer la profundidad de la invasión tumoral en la pared del intestino.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (CT)

En especial es útil para detectar, diferenciar y dirigir la biopsia con aguja percutánea de masas, quistes y linfadenopatía abdominal. Las imágenes se intensifican con un medio de contraste intestinal o intravenoso y no se modifican con la presencia de gas en el intestino. Es un poco menos sensible que la US para detectar cálculos en la vesícula biliar, pero más sensible para la coledocoli-

tiasis; puede ser útil para distinguir ciertas formas de enfermedad hepática difusa (p. ej., infiltración adiposa, sobrecarga de hierro).

RESONANCIA MAGNÉTICA (MRI)

Es la forma más sensible para detectar masas y quistes hepáticos; permite la diferenciación fácil entre hemangiomas y otros tumores hepáticos; es la forma no invasora más exacta de valorar la permeabilidad de las venas hepática y porta, y la invasión vascular tumoral. Permite vigilar el depósito de hierro y cobre en el hígado (p. ej., hemocromatosis, enfermedad de Wilson). La colangiografía por resonancia magnética (MRCP) permite visualizar la cabeza del páncreas, así como los conductos biliares y pancreáticos.

Gammagrafía con radionúclidos

Mediante el uso de varios compuestos con marca radiactiva, los distintos métodos gammagráficos permiten hacer una valoración sensible de la excreción biliar (gammagrafías HIDA, PIPIDA, DISIDA), los cambios parenquimatosos (gammagrafía hepática y esplénica con coloide de azufre y tecnecio), así como algunos procesos inflamatorios y neoplásicos (gammagrafía con galio). La gammagrafía HIDA y los relacionados son muy útiles para valorar la permeabilidad biliar y descartar la colecistitis aguda en situaciones en las que la ecografía no es diagnóstica. La CT, MRI y gammagrafías coloides tienen sensibilidad semejante para detectar tumores y metástasis hepáticos. La CT y la combinación de gammagrafías coloidales hepáticas y pulmonares son sensibles para detectar los abscesos subdiafragmáticos del lado derecho (suprahepáticos).

Colangiografía

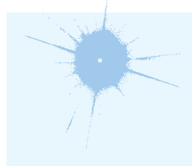
Es el medio más sensible para detectar cálculos en conductos biliares, masas, colangitis esclerosantes, quistes del colédoco, fístulas y fugas en el conducto biliar; puede realizarse por vía endoscópica (transampular) o percutánea (transhepática). Permite obtener muestras de bilis y del epitelio ductal para su análisis citológico y cultivo; permite también colocar un catéter para drenaje biliar y dilatación de estenosis. La vía endoscópica (ERCP) permite realizar manometría del esfínter de Oddi, practicar una esfinterotomía y extraer cálculos.

Angiografía

Es la forma más exacta de medir las presiones portales, y de valorar la permeabilidad y dirección del flujo en las venas porta y hepática. Es muy sensible para detectar pequeñas lesiones vasculares y tumores hepáticos (sobre todo carcinoma hepatocelular primario). Es el "estudio de referencia" para diferenciar hemangiomas y tumores sólidos; la forma más precisa para valorar la anatomía vascular como preparación para operaciones hepatobiliares complejas (p. ej., derivación portosistémica, reconstrucción biliar) y para establecer la posibilidad de resección de tumores hepatobiliares y pancreáticos. A menudo puede obtenerse información anatómica similar (pero no las presiones intravasculares) en forma no invasora mediante técnicas de CT y resonancia magnética.

Biopsia hepática percutánea

Es más exacta en trastornos que producen cambios en todo el hígado; está sujeta a error de muestreo en los trastornos infiltrativos focales, como metástasis; no debe ser el procedimiento inicial en el diagnóstico de colestasis. Las contraindicaciones para realizar una biopsia hepática percutánea incluyen ascitis significativa y prolongación del índice internacional normalizado (INR). En tales casos, puede realizarse biopsia a través de un acceso transyugular.



Para una revisión más detallada, véase John S, Pratt DS: Ictericia, cap. 58, p. 279; Ghany MG, Hoofnagle JH; Estudio del paciente con hepatopatía, cap. 357, p. 1989; y Pratt DS: Estudio de la función hepática, cap. 358, p. 1995, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

43 Ascitis

DEFINICIÓN

Acumulación de líquido dentro de la cavidad peritoneal. Las cantidades pequeñas pueden ser asintomáticas; las mayores producen distensión y molestia abdominales, anorexia, náusea, saciedad temprana, pirosis, dolor en el flanco y dificultad respiratoria.

DETECCIÓN

Exploración física

Flancos abultados, onda de líquido, matidez cambiante, "signo del charco" (matidez en el abdomen que cuelga cuando el paciente se coloca a gatas). A veces se acompaña de edema en pene y escroto, hernia umbilical o inguinal, derrame pleural. La valoración debe incluir exploración rectal y pélvica, valoración de hígado y bazo. En la cirrosis se observan eritema palmar y angiomas en araña. Un nódulo periumbilical (*nódulo de la Hermana María José*) sugiere neoplasia abdominal.

Ecografía/tomografía computarizada

Son muy sensibles, permiten distinguir el líquido de masas quísticas.

VALORACIÓN

La paracentesis diagnóstica es esencial (50 a100 mL). La valoración de rutina incluye inspección, cuantificación de proteína, albúmina, glucosa, recuento celular y diferencial, tinciones de Gram y acidorresistente, cultivo, estudio de citología; en algunos casos, medir amilasa, deshidrogenasa de lactato, triglicéridos, cultivo para tuberculosis (TB). Raras veces se requiere laparoscopia, incluso laparotomía exploradora. La ascitis por insuficiencia cardiaca congestiva (p. ej., constricción pericárdica) amerita valoración mediante cateterización cardiaca derecha.

Diagnóstico diferencial

La *cirrosis* representa 84% de los casos de ascitis. La ascitis cardiaca, carcinomatosis peritoneal y ascitis "mixta" ocasiona cirrosis y una segunda enfermedad representa 10 a 15% de los casos.

Enfermedades del peritoneo. Infecciones (bacteriana, tuberculosa, micótica, parasitaria), neoplasias, enfermedad del tejido conectivo, diversas (enfermedad de Whipple, fiebre familiar del Mediterráneo, endometriosis, peritonitis por almidón, etc.).

Enfermedades que no afectan al peritoneo. Cirrosis, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome de Budd-Chiari, hepatopatía venosa oclusiva, hipoalbuminemia (síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, desnutrición), diversos (mixedema, enfermedades ováricas, enfermedad pancreática, ascitis quilosa).

Clasificación fisiopatológica con base en el gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis (SAAG)

La diferencia en las concentraciones de albúmina entre el suero y el líquido de ascitis es reflejo de los desequilibrios en las presiones hidrostáticas y se pueden utilizar para identificar las causas potenciales de ascitis (**fig. 43-1**).

ASCITIS CIRRÓTICA

Patogenia

Factores contribuyentes: 1) hipertensión portal, 2) hipoalbuminemia, 3) linfa hepática; retención renal de sodio secundaria a hiperaldosteronismo, aumento de actividad del sistema nervioso simpático (producción de renina-angiotensina). El fenómeno desencadenante puede ser la vasodilatación arterial periférica causada por endotoxina y citosinas y mediada por óxido nítrico.

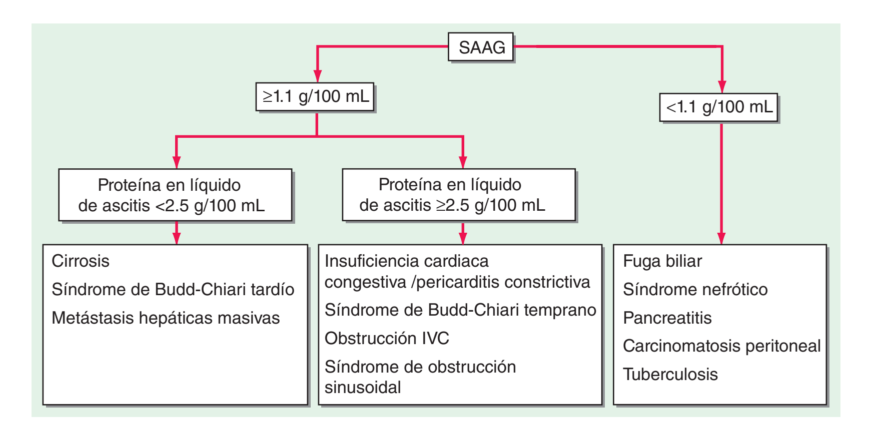


FIGURA 43-1 Algoritmo para el diagnóstico de ascitis con base en el gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis (SAAG). IVC, vena cava inferior.

TRATAMIENTO ASCITIS CIRRÓTICA

1. Restricción estricta de sal (<2 g Na/día).
2. Para la ascitis moderada casi siempre son necesarios diuréticos: espironolactona, 100 a 200 mg/día VO (puede aumentarse a 400 mg/día si se confirma la dieta baja en sodio y no se moviliza el líquido); puede agregarse furosemida, 40 a 80 mg/día VO o IV, si es necesario (mayor riesgo de síndrome hepatorrenal [HRS], encefalopatía), puede aumentarse a un máximo de 120 a160 mg/día hasta alcanzar el efecto o hasta que ocurran complicaciones.
3. Vigilar el peso, sodio y potasio urinarios, electrolitos séricos y creatinina. Si la ascitis aún está presente con las medidas previas, el cuadro se define como *resistente*. Las modalidades terapéuticas incluyen:
   a. Tratamiento farmacológico: añadir midodrina o clonidina al tratamiento con diuréticos.
   b. Paracentesis repetida de gran volumen (5 L) con infusiones IV de albúmina (6-8 g/L de líquido de ascitis extraído).
   c. Considere derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). Aunque la TIPS mejora la ascitis, no se ha demostrado que mejore la supervivencia y a menudo se relaciona con encefalopatía.

El pronóstico para pacientes con ascitis cirrótica es malo, con supervivencia <50% 2 años después del inicio del padecimiento. Considere trasplante hepático en los candidatos adecuados cuando la ascitis inicie (cap. 154).

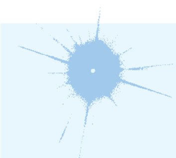
COMPLICACIONES

Peritonitis bacteriana espontánea

Sospéchese en pacientes cirróticos con ascitis y fiebre, dolor abdominal, agravación de la ascitis, íleo, hipotensión, intensificación de la ictericia o encefalopatía. Un factor predisponente es la concentración baja de proteína en el líquido de ascitis (baja actividad de opsonización). El diagnóstico se sugiere por un recuento de leucocitos polimorfonucleares en líquido de ascitis >250/μL, se confirma con el cultivo positivo (casi siempre *Escherichia coli* y otras bacterias intestinales, aunque también pueden encontrarse bacterias grampositivas, que incluyen *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* sp.). El tratamiento inicial es cefotaxima 2 g IV c/8 h. El riesgo es más alto en pacientes con hemorragia por varices; se recomienda la profilaxia contra peritonitis bacteriana espontánea cuando el individuo presenta sangrado de tubo digestivo alto.

Síndrome hepatorrenal (HRS)

Insuficiencia renal funcional sin enfermedad renal, ocurre en 10% de los pacientes con cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda. Se cree que es resultado de la alteración hemodinámica renal. Hay dos tipos: HRS tipo 1, descenso en la función renal una o dos semanas después de la presentación; HRS tipo 2, se acompaña de aumento en la creatinina sérica, pero conlleva un mejor pronóstico. Se ve a menudo en pacientes con ascitis resistente. Tratamiento: midodrina junto con octreótido y albúmina IV. Para el HRS tipo 1 o 2, el pronóstico es malo sin trasplante hepático.



Para una revisión más detallada, véase Corey KE, Friedman LS: Distensión abdominal y ascitis, cap. 59, p. 285; y Bacon BR: Cirrosis y sus complicaciones, cap. 365, p. 2058, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

44 Linfadenopatía y esplenomegalia

LINFADENOPATÍA

La exposición a un antígeno a través de una abertura en la piel o mucosa hace que éste sea captado por una célula presentadora de antígeno y se transporte por conductos linfáticos hasta el ganglio linfático más próximo. Estos conductos pasan por todo el cuerpo, excepto el cerebro y los huesos. La linfa entra al ganglio por el vaso aferente y sale por el eferente. Como las células presentadoras de antígeno pasan por los ganglios linfáticos, presentan el antígeno a los linfocitos que residen ahí. Los linfocitos de un ganglio linfático se sustituyen en forma constante por linfocitos que no han tenido contacto con antígenos provenientes de la sangre. Se retienen en el ganglio mediante receptores de alojamiento especiales. Los linfocitos B pueblan los folículos linfoides en la corteza; los linfocitos T pueblan las regiones paracorticales. Cuando un linfocito B encuentra un antígeno al cual puede unirse la inmunoglobulina de su superficie, permanece en el folículo unos cuantos días y forma un centro germinal en el que el gen de la inmunoglobulina muta en un esfuerzo por formar un anticuerpo con mayor afinidad por el antígeno. Luego, el linfocito B migra a la región medular, se diferencia en una célula plasmática y secreta inmunoglobulina hacia la linfa eferente.

Cuando un linfocito T del ganglio encuentra un antígeno que reconoce, prolifera y se une a la linfa eferente. Esta última cargada con anticuerpos y linfocitos T específicos para el antígeno incitante pasa por varios ganglios en su camino hacia el conducto torácico, el cual drena la linfa de la mayor parte del cuerpo. Desde el conducto torácico, la linfa entra a la corriente sanguínea en la vena subclavia izquierda. La linfa de la cabeza, cuello y brazo derecho drenan hacia la vena subclavia derecha. Ya en la corriente sanguínea, el anticuerpo y los linfocitos T localizan el sitio de infección.

La linfadenopatía puede producirse por infecciones, neoplasias malignas, enfermedades inmunitarias, por almacenamiento de lípidos y por varios trastornos de causa desconocida (p. ej., sarcoidosis, enfermedad de Castleman; **cuadro 44-1**). Los dos mecanismos principales de linfadenopatía son la *hiperplasia*, como respuesta a estímulos inmunitarios o infecciosos, e *infiltración*, por células cancerosas o macrófagos cargados con lípidos o con glucoproteínas.

CUADRO 44-1 Enfermedades relacionadas con linfadenopatía

1. Enfermedades infecciosas
   a. Virales—síndromes de mononucleosis infecciosa (EBV, CMV), hepatitis infecciosa, herpes simple, herpesvirus 6, virus varicela-zoster, rubeola, sarampión, adenovirus, VIH, queratoconjuntivitis epidémica, viruela vacunoide, herpesvirus 8.
   b. Bacterianas—estreptococos, estafilococos, enfermedad por arañazo de gato, brucelosis, tularemia, peste, chancroide, melioidosis, muermo, tuberculosis, infección por micobacteria atípica, sífilis primaria y secundaria, difteria, lepra.
   c. Micóticas — histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis.
   d. Clamidias—linfogranuloma venéreo, tracoma.
   e. Parasitarias — toxoplasmosis, leishmaniosis, tripanosomiasis, filariasis.
   f. Rickettsias—tifo de los matorrales, viruela por rickettsia, fiebre Q.
2. Enfermedades inmunitarias
   a. Artritis reumatoide
   b. Artritis reumatoide juvenil
   c. Enfermedad mixta del tejido conectivo
   d. Lupus eritematoso sistémico
   e. Dermatomiositis
   f. Síndrome de Sjögren
   g. Enfermedad del suero
   h. Hipersensibilidad farmacológica—difenilhidantoína, hidralazina, alopurinol, primidona, oro, carbamazepina, etc.
   i. Linfadenopatía angioinmunoblástica
   j. Cirrosis biliar primaria
   k. Enfermedad injerto contra hospedador
   l. Relacionada con silicona
   m. Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
3. Enfermedades malignas
   a. Hematológicas—enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia de células vellosas, histiocitosis maligna, amiloidosis.
   b. Metastásica—de múltiples sitios primarios.
4. Enfermedades por almacenamiento de lípidos—enfermedades de Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier.
5. Enfermedades endocrinas—hipertiroidismo
6. Otros trastornos
   a. Enfermedad de Castleman unicéntrica y multicéntrica (hiperplasia gigante de ganglios linfáticos)
   b. Sarcoidosis
   c. Linfadenitis dermatopática
   d. Granulomatosis linfomatoidea
   e. Linfadenitis necrosante histiocítica (enfermedad de Kikuchi)
   f. Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)
   g. Síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos (enfermedad de Kawasaki)
   h. Fiebre familiar del Mediterráneo
   i. Hipertrigliceridemia grave
   j. Transformación vascular sinusal
   k. Pseudotumor inflamatorio del ganglio linfático
   l. Insuficiencia cardiaca congestiva

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Linfadenopatía

ANAMNESIS La edad, ocupación, exposición a animales, orientación sexual, antecedente de consumo de sustancias y los síntomas concomitantes influyen en el estudio diagnóstico. Con mayor frecuencia la adenopatía es de origen maligno en personas >40 años. Los granjeros tienen una incidencia elevada de brucelosis y linfoma. Los varones homosexuales pueden tener linfadenopatía relacionada con sida. El abuso de alcohol y tabaco aumenta el riesgo de neoplasias malignas. La difenilhidantoína puede inducir adenopatía. La presencia concomitante de adenopatía cervical con inflamación faríngea, o con fiebre, transpiración nocturna y pérdida de peso sugieren diagnósticos particulares (mononucleosis en el primer caso, enfermedad de Hodgkin en el último).

EXPLORACIÓN FÍSICA La localización de la adenopatía, tamaño, textura ganglionar y la presencia de hipersensibilidad son importantes para el diagnóstico diferencial. La adenopatía generalizada (tres o más regiones anatómicas) implica infección sistémica o linfoma. La adenopatía subclavia o en la región del escaleno siempre es anormal y debe someterse a biopsia. Debe practicarse biopsia inmediata a los ganglios >4 cm. Los ganglios duros como roca y fijos al tejido blando circundante casi siempre son signo de carcinoma metastásico. Por lo general, los ganglios sensibles son benignos.

PRUEBAS DE LABORATORIO Éstas por lo general no son necesarias en caso de adenopatía localizada. Si existe adenopatía generalizada, debe practicarse una biopsia ganglionar por escisión para el diagnóstico, en lugar de realizar múltiples pruebas de laboratorio.

TRATAMIENTO LINFADENOPATÍA

Los pacientes >40 años, aquellos con adenopatía en la región del escaleno o supraclavicular, los que tienen ganglios linfáticos >4 cm y aquellos con ganglios insensibles duros deben someterse a biopsia por escisión inmediata. En personas más jóvenes con ganglios más pequeños, sensibles o de consistencia gomosa, es razonable mantener un periodo de observación de siete a 14 días. Los antibióticos empíricos no están indicados. Si los ganglios se reducen, ya no es necesaria valoración adicional. Si crecen, está indicada la biopsia por escisión.

ESPLENOMEGALIA

Así como los ganglios linfáticos están especializados para combatir patógenos en los tejidos, el bazo es el órgano linfoide especializado en combatir los patógenos que se encuentran en la sangre. No tiene linfáticos aferentes. El bazo tiene áreas especializadas, como el ganglio linfático, para producir anticuerpos (folículo) y amplificar los linfocitos T para antígenos específicos (vaina linfática periarteriolar o PALS). Además, tiene un sistema reticuloendotelial bien desarrollado para eliminar partículas y bacterias cubiertas con anticuerpos. El flujo sanguíneo a través del bazo permite filtrar los patógenos de la sangre y mantener el control de calidad sobre los eritrocitos; los que son viejos e indeformables se destruyen y se entresacan las inclusiones intracelulares (a veces se incluyen patógenos como *Babesia* y *Plasmodium*) en un proceso llamado *deshuesado*. En ciertas condiciones, el bazo puede generar células hemopoyéticas en lugar de la médula ósea.

El bazo normal mide cerca de 12 cm de largo y 7 cm de ancho; en condiciones normales no es palpable. Su matidez puede percibirse con la percusión entre la novena y onceava costillas con el paciente acostado sobre el lado derecho. La mejor forma de palparlo es con el paciente en decúbito dorsal con las rodillas flexionadas. El bazo puede percibirse cuando desciende durante la inspiración. El diagnóstico clínico no es sensible. La CT y la ecografía son mejores formas de valoración.

El crecimiento del bazo se produce por tres mecanismos principales: 1) hiperplasia o hipertrofia por aumento en la demanda de la función esplénica (p. ej., esferocitosis hereditaria, en la que aumenta la necesidad de eliminación de eritrocitos defectuosos, o en la hiperplasia inmunitaria como respuesta a infección sistémica o enfermedades autoinmunitarias); 2) congestión vascular pasiva por hipertensión portal, y 3) infiltración con células malignas, macrófagos cargados con lípidos o glucoproteínas o con sustancia amiloide (cuadro 44-2). El crecimiento masivo, con bazo palpable más de 8 cm por debajo del borde costal, casi siempre indica un trastorno linfoproliferativo o mieloproliferativo.

CUADRO 44-2 Enfermedades relacionadas con esplenomegalia agrupadas por mecanismo patógeno

Crecimiento por aumento en la demanda de la función esplénica

- Hiperplasia del sistema reticuloendotelial (para eliminar eritrocitos defectuosos)
  - Esferocitosis
  - Anemia drepanocítica temprana
  - Ovalocitosis
  - Talasemia mayor
  - Hemoglobinopatías
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna
  - Anemias perniciosas
- Hiperplasia inmunitaria
  - Respuesta a la infección (viral, bacteriana, micótica, parasitaria)
    - Mononucleosis infecciosa
    - Sida
    - Hepatitis viral
    - Citomegalovirus
    - Endocarditis bacteriana subaguda
    - Septicemia bacteriana
    - Sífilis congénita
    - Absceso esplénico
    - Tuberculosis
    - Histoplasmosis
    - Paludismo
    - Leishmaniosis
    - Tripanosomiasis
    - Ehrliquiosis
  - Inmunorregulación alterada
    - Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
    - Lupus eritematoso sistémico
    - Enfermedades vasculares de la colágena
    - Enfermedad del suero
    - Anemias hemolíticas inmunitarias
    - Trombocitopenias inmunitarias
    - Neutropenias inmunitarias
    - Reacciones farmacológicas
    - Linfadenopatía angioinmunoblástica
    - Sarcoidosis
    - Tirotoxicosis (hipertrofia linfoide benigna)
    - Tratamiento con interleucina-2
  - Hematopoyesis extramedular
    - Mielofibrosis
    - Daño medular por toxinas, radiación, estroncio
    - Infiltración medular por tumores, leucemia, enfermedad de Gaucher

Crecimiento por flujo sanguíneo esplénico o portal anormal

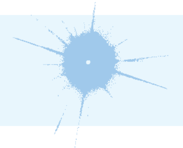
- Cirrosis
- Obstrucción de vena hepática
- Obstrucción de vena porta, intrahepática o extrahepática
- Transformación cavernosa de la vena porta
- Obstrucción de la vena esplénica
- Aneurisma de la arteria esplénica
- Esquistosomiasis hepática
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Equinococosis hepática
- Hipertensión portal (cualquier causa, incluidas las previas): "enfermedad de Banti"

(*continúa*)

CUADRO 44-2	Enfermedades relacionadas con esplenomegalia agrupadas por mecanismo patógeno (*Continuación*)
Infiltración del bazo	
Depósitos intracelulares o extracelulares	Enfermedad de Hodgkin
Amiloidosis	Síndromes mieloproliferativos (p. ej., policitemia vera, trombocitosis esencial)
Enfermedad de Gaucher	Angiosarcomas
Enfermedad de Niemann-Pick	Tumores metastásicos (el melanoma es el más frecuente)
Enfermedad de Tangier	Granuloma eosinofílico
Síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridosis	Neoplasias histiocíticas y de células dendríticas (Histiocitosis X)
Hiperlipidemias	Hamartomas
Infiltraciones celulares benignas y malignas	Hemangiomas, fibromas, linfangiomas
Leucemias (aguda, crónica, linfoide, mieloide, monocítica, células vellosas)	Quistes esplénicos
Linfomas	
Etiología desconocida	
Esplenomegalia idiopática	Anemia ferropénica
Beriliosis	

Los recuentos de eritrocitos en sangre periférica, de leucocitos y de plaquetas pueden estar normales, bajos o elevados, según el trastorno subyacente. Los descensos en una o más líneas celulares podrían indicar hiperesplenismo, aumento en la destrucción. En casos de hiperesplenismo, el bazo se extirpa y la citopenia casi siempre se revierte. En ausencia de hiperesplenismo, la mayoría de las causas de esplenomegalia se diagnostica con base en las manifestaciones clínicas y en las alteraciones de laboratorio relacionadas con el trastorno subyacente. Rara vez se realiza esplenectomía con fines diagnósticos.

Las personas que se sometieron a esplenectomía tienen un riesgo mayor de septicemia por diversos microorganismos, incluidos neumococos y *Haemophilus influenzae*. Las vacunas contra estos agentes deben aplicarse antes de la esplenectomía. Esta operación compromete la respuesta inmunitaria a estos antígenos independientes de linfocitos T. Las nuevas preparaciones de vacunas dependen de los linfocitos T y son más eficaces en individuos que fueron sometidos a esplenectomía.



Para una revisión más detallada, véase Henry PH, Longo DL: Linfadenopatía y esplenomegalia, cap. 79, p. 407, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

45 Anemia y policitemia

ANEMIA

De acuerdo con los criterios de la OMS, la anemia se define como la concentración sanguínea de hemoglobina (Hb) <130 g/L (<13 g/100 mL) o hematocrito (Hct) <39% en varones adultos; Hb <120 g/L (<12 g/100 mL) o Hct <37% en mujeres adultas.

Los signos y síntomas de la anemia son diversos, dependen del nivel de la misma y tiempo en el que se desarrolle. La anemia aguda casi siempre se debe a pérdida sanguínea o hemólisis. En la pérdida sanguínea aguda, la hipovolemia domina el cuadro clínico; la hipotensión y la hipoperfusión orgánica son los principales problemas. Los síntomas relacionados con un desarrollo más crónico varían con la edad del paciente y con el grado de suministro sanguíneo a los órganos más importantes. La anemia moderada se acompaña de fatiga, pérdida de energía, falta de aliento y taquicardia. Es probable que la piel y las mucosas se vean pálidas. Si los pliegues palmares tienen un color más claro que la piel circundante con los dedos extendidos, la concentración de Hb a menudo es <80 g/L (8 g/100 mL). En pacientes con cardiopatía coronaria pueden aparecer o aumentar los episodios de angina. Los pacientes con enfermedad carotídea pueden presentar obnubilación o mareo.

El abordaje fisiológico para el diagnóstico de la anemia se basa en la comprensión de que el descenso de eritrocitos circulantes puede ser resultado de la producción inadecuada de estas células, o del aumento en la destrucción o pérdida de glóbulos rojos. En la categoría de producción inadecuada, la eritropoyesis puede ser ineficaz a causa de un defecto en la maduración eritrocítica (que casi siempre deriva en eritrocitos demasiado pequeños o demasiado grandes), o hipoproliferativa (que casi siempre produce eritrocitos de tamaño normal, pero en cantidad insuficiente).

Las valoraciones básicas incluyen el índice de reticulocitos (RI), y revisión del frotis sanguíneo y de los índices de eritrocitos [en particular el volumen corpuscular medio (MCV)] (fig. 45-1).

El RI es una medida de la producción de eritrocitos. La cuenta de reticulocitos se corrige según el hematocrito y la liberación temprana de los medulares a la circulación, lo cual prolonga la vida de los reticulocitos circulantes más allá de las 24 h usuales. Por tanto, RI = (% reticulocitos × Hct/45%) × (1/factor de corrección de desviación). El factor de corrección de desviación varía según el hematocrito: 1.5 cuando el Hct = 35%, 2 para Hct = 25%, 2.5 para Hct = 15%. Un valor de RI <2 a 2.5% implica producción inadecuada de eritrocitos para el nivel particular de anemia; un RI >2.5% indica destrucción excesiva o pérdida de eritrocitos.

Si la anemia se acompaña de RI bajo, la morfología de los eritrocitos ayuda a distinguir entre un trastorno de maduración y estados con hipoproliferación medular. Los defectos de maduración citoplásmicos, como la deficiencia de hierro o los problemas en la síntesis de hemoglobina, producen eritrocitos más pequeños, con MCV <80; los defectos en la maduración nuclear, como la deficiencia de vitamina B_{12} y folato, y los efectos farmacológicos producen eritrocitos más grandes, con MCV >100. En los estados medulares hipoproliferativos, los eritrocitos casi siempre tienen forma normal, pero se producen muy pocos. El examen de la médula ósea es útil para valorar la anemia, pero se realiza principalmente para diagnosticar los estados medulares hipoproliferativos.

Otras pruebas de laboratorio indicadas para valorar formas particulares de anemia dependen de la clasificación inicial basada en la fisiopatología del defecto. Éstas se describen con más detalle en el capítulo 62.

POLICITEMIA (ERITROCITOSIS)

Es un aumento en la cantidad de eritrocitos circulantes por arriba del límite normal. Debe considerarse que la hemoglobina es anormal cuando alcanza 170 g/L (17 g/100 mL) en varones y 150 g/L (15 g/100 mL) en mujeres. Por lo general, la policitemia se encuentra de manera incidental en una

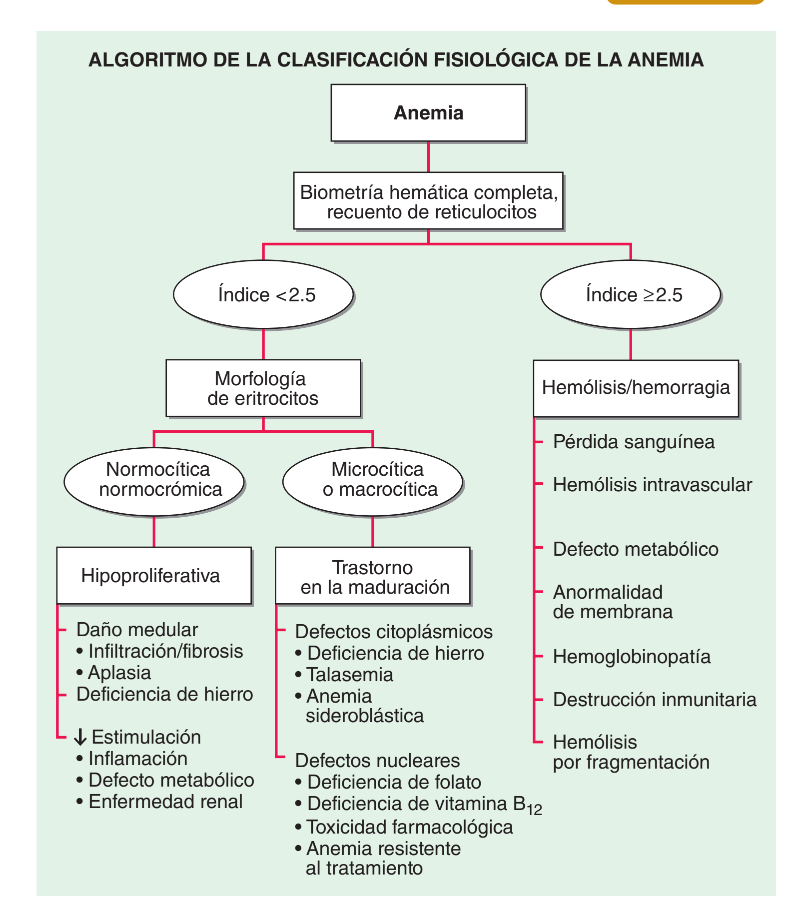


FIGURA 45-1 Clasificación fisiológica de la anemia.

biometría hemática sistemática. La eritrocitosis relativa, causada por pérdida de volumen plasmático (p. ej., deshidratación grave, quemaduras), no representa un aumento real en la masa de eritrocitos, mientras que la eritrocitosis absoluta sí lo es.

ETIOLOGÍA

Policitemia vera (un trastorno mieloproliferativo clonal), tumores productores de eritropoyetina (p. ej., cáncer renal, hemangioma cerebelar), hipoxemia crónica (p. ej., grandes alturas, enfermedad pulmonar), exceso de carboxihemoglobina (p. ej., fumadores), variantes de Hb de alta afinidad, síndrome de Cushing, exceso de andrógenos. La policitemia vera se diferencia de la policitemia secundaria por la presencia de esplenomegalia, leucocitosis, trombocitosis y aumento de las concentraciones de vitamina B_{12} con disminución de las concentraciones de eritropoyetina y la presencia de una mutación en la cinasa JAK2 (V617F). En la figura 45-2 se presenta un algoritmo para la valoración de pacientes con policitemia.

COMPLICACIONES

Las más frecuentes son la hiperviscosidad (con disminución del aporte de O_2) con riesgo de lesión orgánica isquémica y trombosis (venosa o arterial).

ABORDAJE DEL DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON POLICITEMIA

Aumento de Hct o Hb

Medir masa eritrocítica

normal

Dx: eritrocitosis relativa

elevada

Medir concentración sérica de eritropoyetina

baja

Dx. Policitemia vera

Confirmar mutación *JAK-2*

elevada

Medir saturación arterial de O_2

baja

Valoración diagnóstica para enfermedad cardiaca o pulmonar; p. ej., EPOC, gran altitud, derivación AV o intracardiaca

normal

¿Fumador?

no

Medir afinidad de la hemoglobina por el O_2

sí

normal

aumentada

normal

Medir concentración de carboxihemoglobina

Dx: hemoglobinopatía con ↑ afinidad por O_2

elevada

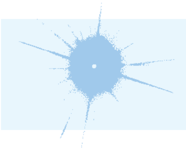
Dx: policitemia del fumador

Buscar un tumor como origen de eritropoyetina
IVP/ecografía renal (cáncer o quiste renal)
CT de cabeza (hemangioma cerebelar)
CT de pelvis (leiomioma uterino)
CT de abdomen (hepatoma)

FIGURA 45-2 Algoritmo para el diagnóstico de pacientes con hemoglobina elevada (posible policitemia). EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AV, auriculoventricular; IVP, pielograma intravenoso; CT, tomografía computarizada.

TRATAMIENTO POLICITEMIA

Se recomienda la flebotomía para Hct ≥55%, sin importar la causa, hasta llegar al intervalo normal. Se administra sistemáticamente ácido acetilsalicílico para reducir el riesgo de trombosis.



Para una revisión más detallada, véase Adamson JW, Longo DL: Anemia y policitemia, cap. 77, p. 392, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

46 Hiperazoemia y anomalías urinarias

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN RENAL, HIPERAZOEMIA

Hiperazoemia es la retención de productos nitrogenados de la degradación excretados por los riñones. Las concentraciones elevadas de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) [>10.7 mmol/L (>30 mg/100 mL)] y creatinina [>133 μmol/L (>1.5 mg/100 mL)] siempre son indicativas de función renal alterada. La función renal puede estimarse mediante la determinación de la eliminación de creatinina (CL_{cr}) (normal >100 mL/min); ésta puede medirse en forma directa en la orina recolectada durante 24 h con la siguiente ecuación:

$$\text{Depuración de creatinina (mL/min)} = (\text{uCr} \times \text{uV})/(\text{sCr} \times 1440)$$

1. Donde uCr es la creatinina urinaria en mg/100 mL.
2. Donde sCr es la creatinina sérica en mg/100 mL.
3. Donde uV es el volumen urinario de 24 h en mL.
4. Donde 1440 representa el número de minutos en 24 h.

La determinación de qué tan "adecuada" o "completa" es la recolección se calcula por el volumen urinario y el contenido de creatinina; la creatinina se produce en el músculo y se excreta a una velocidad relativamente constante. Para un varón de 20 a 50 años de edad, la excreción de creatinina debe ser 18.5 a 25.0 mg/kg de peso corporal; para una mujer de la misma edad, debe ser de 16.5 a 22.4 mg/kg de peso corporal. Por ejemplo, un varón de 80 kg debe excretar entre 1 500 y 2 000 mg de creatinina en una recolección "adecuada". La excreción de creatinina también se modifica por la edad y la masa muscular. En particular, la creatinina es una medición imperfecta de la tasa de filtración glomerular (GFR), porque se filtra en los glomérulos y se secreta por las células tubulares proximales; la contribución relativa de la secreción tubular aumenta conforme avanza la disfunción renal, por lo que la depuración de creatinina aporta una sobreestimación de la GFR "real" en pacientes con nefropatía crónica. Los marcadores isotópicos que se filtran y no se secretan (p. ej., iotalamato) aportan una estimación más exacta de la GFR.

Cockcroft-Gault desarrollaron una fórmula que permite calcular la depuración de creatinina en varones, considera los descensos en la GFR relacionados con la edad, peso corporal y sexo:

$$\text{Depuración de creatinina (mL/min)} = (140\ \text{edad}) \times \text{peso corporal magro (kg)/creatinina plasmática (mg/100 mL)} \times 72$$

Este valor debe multiplicarse por 0.85 en las mujeres.

La GFR también puede estimarse con ecuaciones basadas en creatinina sérica derivadas del *Modification of Diet in Renal Disease Study*. Ahora, la mayoría de los laboratorios clínicos en Estados Unidos indica esta "eGFR" con la creatinina sérica y es la base para la clasificación de la *National Kidney Foundation* para la nefropatía crónica (**cuadro 46-1**).

Las manifestaciones de función renal alterada incluyen sobrecarga de volumen, hipertensión, anomalías electrolíticas (p. ej., hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia), acidosis metabólica y trastornos hormonales (p. ej., resistencia a la insulina, deficiencia de vitamina D funcional, hiperparatiroidismo secundario). Cuando la disfunción es grave, puede desarrollarse el complejo sintomático de "uremia", que incluye uno o más de los siguientes signos y síntomas: anorexia, disgeusia, náusea, vómito, letargo, confusión, asterixis, pleuritis, pericarditis, enteritis, prurito, trastornos del sueño y del gusto, hedor nitrogenado.

La **figura 46-1** muestra una estrategia para el paciente con hiperazoemia.

CUADRO 46-1 Clasificación de la nefropatía crónica (*National Kidney Foundation Guidelines*)

Etapa de daño renal	Descripción	eGFR (mL/min por 1.73 m^2)
0	Con factores de riesgo para CKD[a]	>90
1	Con evidencia de daño renal[b]	>90
2	Disminución leve del GFR	60–89
3	Disminución moderada del GFR	30–59
4	Disminución grave del GFR	15–29
5	Insuficiencia renal	<15

[a] Diabetes, presión sanguínea alta, antecedente familiar, edad avanzada, ancestros africanos.
[b] Análisis de orina anormal, hematuria, proteinuria, albuminuria.
Abreviaturas: CKD, nefropatía crónica; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; GFR, tasa de filtración glomerular.

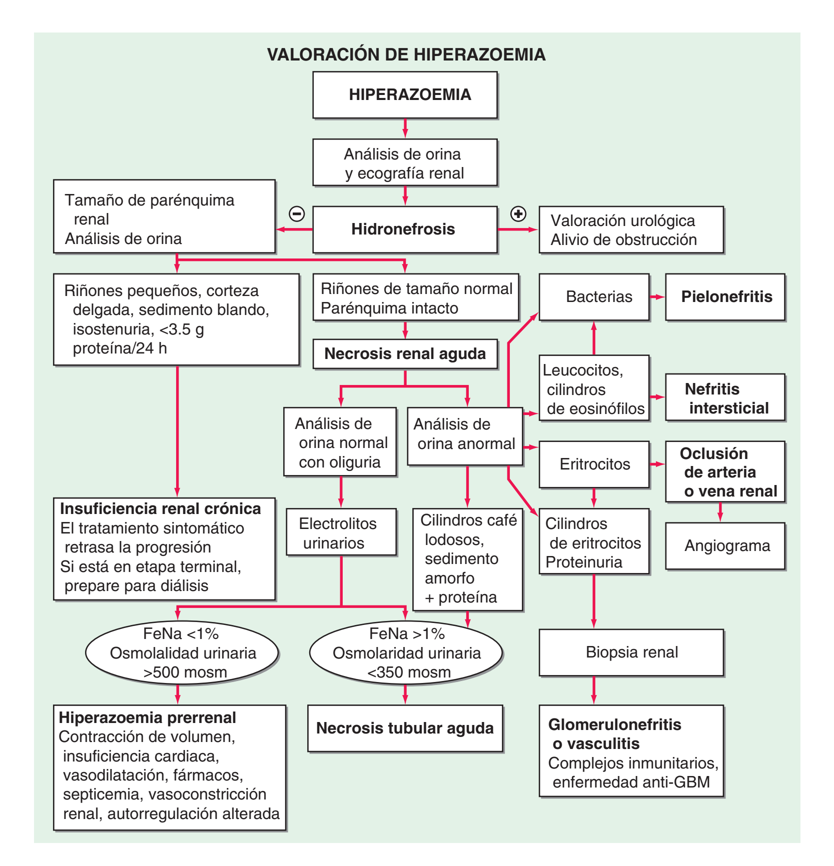


FIGURA 46-1 Abordaje del paciente con hiperazoemia. FeNa, fracción de excreción de sodio; GBM, membrana basal glomerular. (*Tomada de Lin J y Denker BM, en cap. 61, p. 289,* en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.)

ANOMALÍAS EN EL VOLUMEN URINARIO

Oliguria

Esto se refiere a la disminución del gasto urinario, casi siempre definido como <400 mL al día. La *oligoanuria* se refiere a una disminución más marcada en el gasto urinario, <100 mL al día. La *anuria* indica ausencia completa de gasto urinario. La oliguria ocurre con mayor frecuencia en casos de hipovolemia o hipoperfusión renal, lo que causa "hiperazoemia prerrenal" e insuficiencia renal aguda (cap. 137). La anuria puede ser resultado de la obstrucción completa de las vías urinarias en ambos lados; de una catástrofe vascular (disección u oclusión arterial); trombosis de la vena renal; necrosis cortical renal; necrosis tubular aguda grave; antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y antagonistas del receptor de la angiotensina, y estado de choque hipovolémico, cardiógeno o séptico. La oliguria nunca es normal, ya que deben producirse al menos 400 mL de orina concentrada al máximo para excretar la carga osmolar diaria obligada.

Poliuria

La poliuria se define como el gasto urinario >3 L al día. A menudo se acompaña de nicturia y polaquiuria y debe distinguirse de otros trastornos más frecuentes relacionados con alteraciones de la vía urinaria inferior y urgencia urinaria o polaquiuria (p. ej., cistitis, prostatismo). A menudo se acompaña de hipernatremia (cap. 1). La poliuria (cuadro 46-2) puede ocurrir como respuesta a la carga de solutos (p. ej., hiperglucemia) o a alguna anomalía en la arginina vasopresina [AVP, también conocida como hormona antidiurética (ADH)]. La diabetes insípida se denomina *central* si se debe a la producción hipotalámica insuficiente de AVP, y *nefrógena* si es resultado de la falta de sensibilidad renal a la acción de la AVP. El consumo excesivo de líquido puede causar poliuria, pero la polidipsia primaria rara vez induce cambios en la osmolaridad plasmática, a menos que se afecte la capacidad para diluir. Las enfermedades tubulointersticiales, el tratamiento con litio y la necrosis tubular aguda en resolución o la obstrucción de vías urinarias pueden relacionarse con diabetes insípida nefrógena, que en casos más raros se debe a mutaciones en el receptor V2 AVP del canal para agua regulado por AVP, acuaporina-2.

El abordaje del paciente con poliuria se muestra en la figura 46-2.

ANOMALÍAS EN LA COMPOSICIÓN URINARIA

Proteinuria

Ésta es la marca distintiva de la enfermedad glomerular. Las concentraciones de hasta 150 mg al día se consideran normales. Las mediciones típicas son semicuantitativas, se usa una tira reactiva de

CUADRO 46-2 Causas principales de poliuria

Consumo excesivo de líquidos	Diabetes insípida nefrógena
Polidipsia primaria	Exposición a litio
Yatrógena (líquidos IV)	Obstrucción de vía urinaria
Terapéutica	Necrosis papilar
Diuréticos	Nefropatía por reflujo
Diuresis osmótica	Nefritis intersticial
Hiperglucemia	Hipercalcemia
	Hereditaria (V2R, AQP-1/2)
Hiperazoemia	Diabetes insípida central
Manitol	Tumor
Medios de contraste radiográfico	Posoperatoria
	Traumatismo cefálico
	Meningitis basilar
	Neurosarcoidosis

***Abreviaturas*:** AQP, acuaporina; V2R, receptor de vasopresina tipo 2.

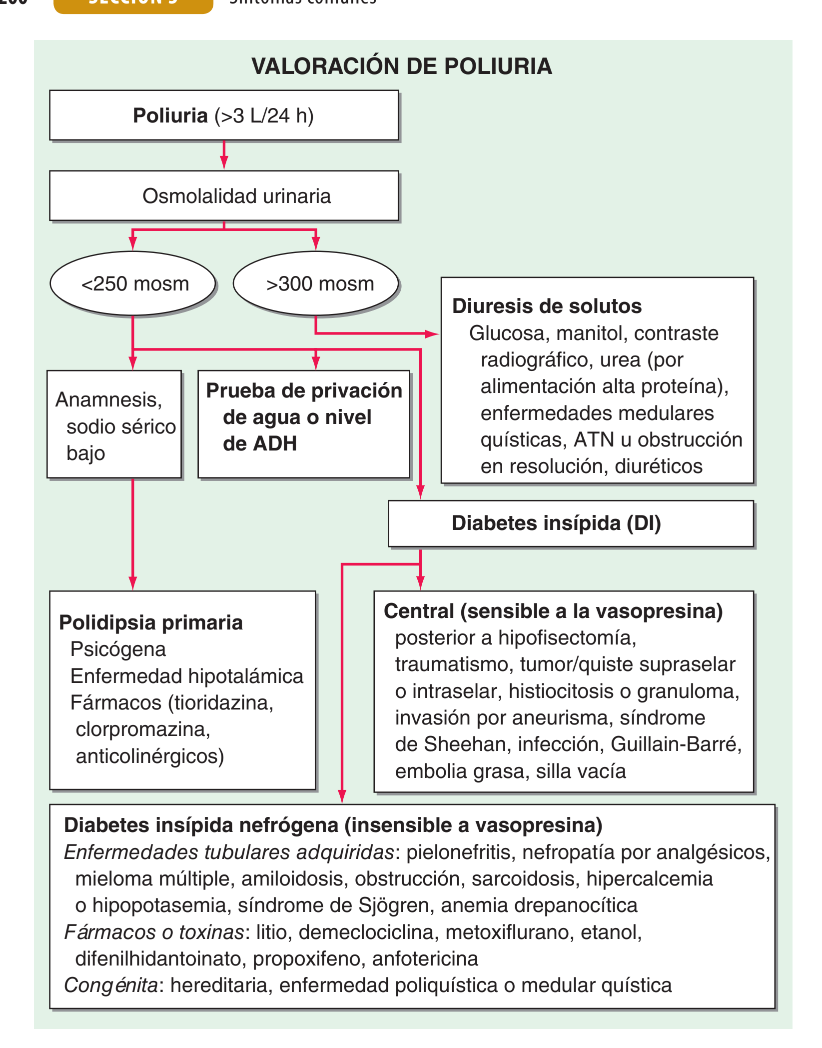


FIGURA 46-2 Abordaje del paciente con poliuria. ADH, hormona antidiurética; ATN, necrosis tubular aguda. (*Tomada de Lin J y Denker BM, en cap. 61, p. 289,* en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.*)*

sensibilidad moderada que estima la concentración de proteína; por tanto, el grado de hidratación podría influir en la determinación de proteína con la tira reactiva. La mayoría de las tiras reactivas para orina disponibles en el mercado detecta albúmina y no las proteínas más pequeñas, como las cadenas ligeras, que requieren una prueba con ácido sulfosalicílico. A su vez, pueden usarse pruebas más sensibles para detectar microalbuminuria, una herramienta de detección importante para la nefropatía diabética. Una proporción urinaria entre albúmina y creatinina >30 mg/g define la presencia de microalbuminuria.

Para la valoración formal de excreción urinaria de proteína es necesario recolectar orina de 24 h (véase "Anomalías de la función renal, hiperazoemia"). La proporción entre proteína y creatinina en una muestra aleatoria "momentánea" también aporta una estimación general de la excreción de

proteína; por ejemplo, una proporción proteína/creatinina de 3.0 se relaciona con proteinuria de casi 3.0 g al día.

Las tasas de excreción urinaria de proteína entre 500 mg y 3 g al día son inespecíficas y pueden encontrarse en diversas enfermedades renales (incluida nefroesclerosis hipertensora, nefritis intersticial, enfermedad vascular y otras enfermedades renales primarias con poco o ningún compromiso glomerular). Es posible detectar grados menores y transitorios de proteinuria (500 mg/día a 1.5 g/día) después del ejercicio vigoroso, cambios en la posición corporal, fiebre o insuficiencia cardiaca congestiva. Los índices de excreción de proteína >3 g/día se conocen como *proteinuria en intervalo nefrótico*, ya que pueden acompañarse de hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema (síndrome nefrótico). El síndrome nefrótico puede relacionarse con diversas complicaciones extrarrenales (cap. 141). La proteinuria masiva (>10 g/día) se observa en la enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS) primaria, nefropatía membranosa, glomerulopatía con colapso (subtipo de FSGS primaria) y nefropatía relacionada con virus de inmunodeficiencia humana.

Debe realizarse la inhibición farmacológica de la ACE o el bloqueo de la angiotensina II para reducir la proteinuria; la disminución exitosa de la proteinuria reduce la velocidad de progresión hasta la etapa terminal en la nefropatía diabética y otras glomerulopatías. El tratamiento específico de las causas del síndrome nefrótico se revisa en el capítulo 141.

Hematuria

La hematuria macroscópica se refiere a la presencia de sangre evidente en la orina y es más característica de la enfermedad de vías urinarias inferiores y diátesis hemorrágica que de la nefropatía intrínseca (cuadro 46-3). Las excepciones son la rotura de un quiste en la nefropatía poliquística y los brotes de nefropatía por IgA posteriores a faringitis. Es más probable que la hematuria microscópica [>1 a 2 eritrocitos por campo de gran aumento] acompañada de proteinuria, hipertensión y un sedimento urinario activo (el "síndrome nefrítico") se relacione con glomerulonefritis inflamatoria, casi siempre glomerulonefritis posestreptocócica (cap. 141).

CUADRO 46-3 Principales causas de hematuria
Vía urinaria inferior
Cistitis bacteriana
Cistitis intersticial
Uretritis (infecciosa o inflamatoria)
Cálculo renal expulsado o en trayecto
Carcinoma de células de transición de la vejiga o estructuras proximales a ésta
Carcinoma epidermoide de la vejiga (p. ej., después de esquistosomosis)
Vías urinarias superiores
Carcinoma de células renales
Quistes renales relacionados con la edad
Otras neoplasias (p. ej., oncocitoma, hamartoma)
Nefropatía quística adquirida
Enfermedad quística congénita, incluida la forma autosómica dominante
Glomerulopatías
Nefropatías intersticiales, incluida nefritis intersticial
Nefrolitiasis
Pielonefritis
Infarto renal
Hipercalciuria
Hiperuricosuria

La hemoglobina libre y la mioglobina se detectan con una tira reactiva; un resultado negativo en el sedimento urinario con resultado francamente positivo con la tira reactiva para hem es característico de hemólisis o de rabdomiólisis, que pueden diferenciarse con la historia clínica y las pruebas de laboratorio. Los cilindros de eritrocitos no son un hallazgo sensible, pero cuando se encuentran son muy específicos de glomerulonefritis. La especificidad del análisis urinario puede aumentar mediante el examen de la orina al microscopio con fase de contraste capaz de detectar eritrocitos dismórficos ("acantocitos") relacionados con enfermedad glomerular.

El abordaje del paciente con hematuria se muestra en la figura 46-3.

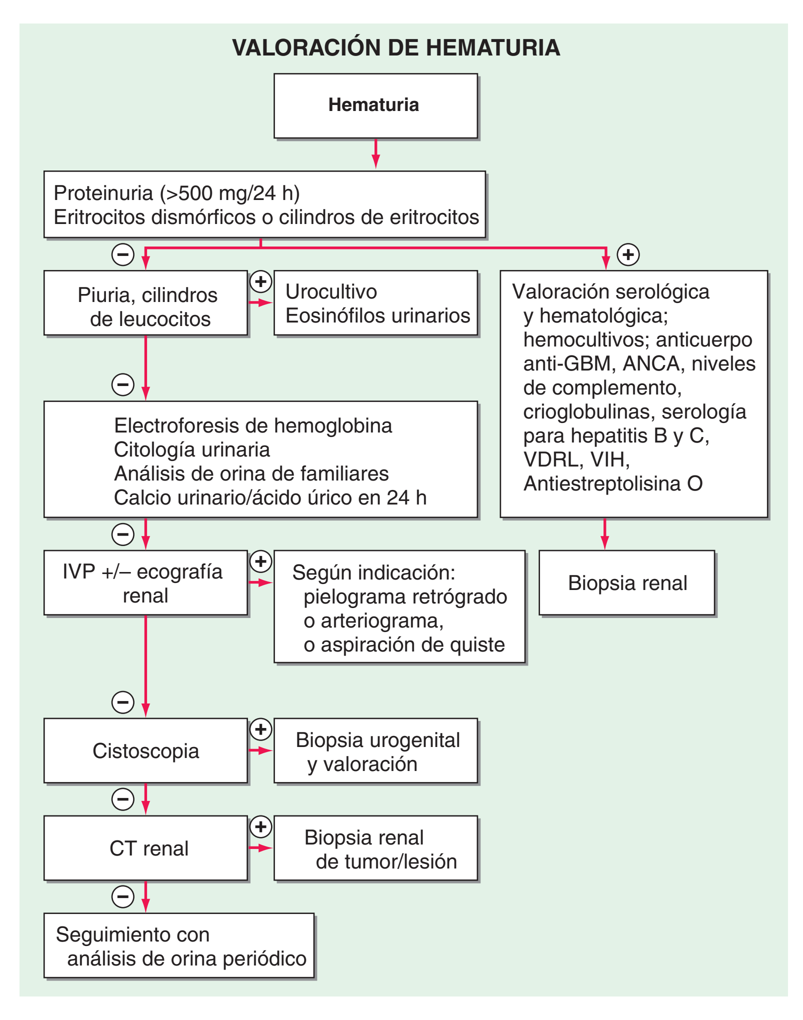
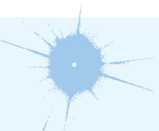


FIGURA 46-3 Abordaje del paciente con hematuria. GBM, membrana basal glomerular; ANCA, anticuerpo citoplásmico antineutrófilos; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*; IVP, pielograma intravenoso; CT, tomografía computarizada. (*Tomada de Lin J y Denker BM, en cap. 61, p. 289,* en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.)

PIURIA

Puede acompañar a la hematuria en las enfermedades glomerulares inflamatorias. La piuria aislada se observa más a menudo en presencia de infección de las vías urinarias superiores o inferiores. La piuria también se encuentra en la nefritis intersticial alérgica (a menudo con predominio de eosinófilos), rechazo de trasplante y enfermedades tubulointersticiales no alérgicas y no infecciosas, que incluye nefropatía aterotrombótica. El dato de piuria "estéril" (o sea, leucocitos en orina sin bacterias) en la situación clínica apropiada, debe llevar a sospechar tuberculosis renal.



Para una revisión más detallada, véase Lin J, Denker BM: Hiperazoemia y anomalías urinarias, cap 61, p. 289, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

47 Dolor y edema de articulaciones

Las molestias musculoesqueléticas son muy frecuentes en los consultorios ambulatorios y constituyen una de las principales causas de discapacidad y ausentismo laboral. El dolor articular se debe estudiar de manera uniforme, minuciosa y lógica para aumentar al máximo las posibilidades de obtener un diagnóstico preciso y planificar el seguimiento y tratamiento correspondientes. Algunas veces el dolor y el edema articular es manifestación de una enfermedad ubicada principalmente en el sistema musculoesquelético y otras refleja una enfermedad generalizada.

VALORACIÓN INICIAL DE UNA MOLESTIA MUSCULOESQUELÉTICA (FIG. 47-1)

1. *Articular frente a no articular.* ¿El dolor se ubica en una articulación o en alguna estructura periarticular, como un tejido blando o músculo?
2. *Inflamatoria frente a no inflamatoria.* Se sospecha de una enfermedad inflamatoria ante la presencia de signos circunscritos de inflamación (eritema, calor, edema); datos generalizados (rigidez matutina, fatiga, fiebre, pérdida de peso); o datos de laboratorio de inflamación (trombocitosis, ESR acelerada o elevación de la proteína C reactiva).
3. *Aguda (≤6 semanas) frente a crónica.*
4. *Circunscrita frente a generalizada.*

ANAMNESIS

- Edad, sexo, raza y antecedentes familiares
- Inicio de los síntomas (repentino o insidioso), evolución (crónica constante, intermitente, migratoria, aditiva), y duración (aguda frente a crónica)
- Número y distribución de las estructuras afectadas: monoarticular (una articulación), oligoarticular (2 a 3 articulaciones), poliarticular (>3 articulaciones); simetría
- Otras características articulares: rigidez matutina, efecto del movimiento, características que aumentan o disminuyen los síntomas
- Síntomas extraarticulares: p. ej., fiebre, eritema, pérdida de peso, cambios visuales, disnea, diarrea, disuria, adormecimiento, debilidad

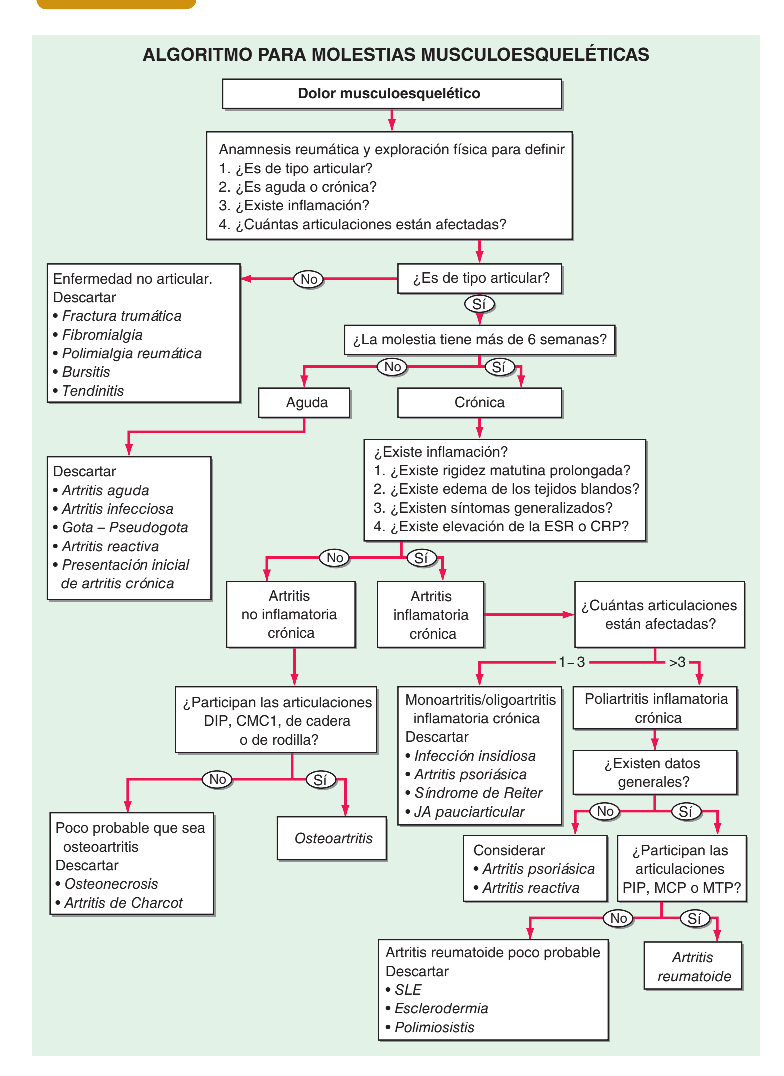


FIGURA 47-1 Algoritmo para el diagnóstico de las molestias musculoesqueléticas. Estrategia para establecer un diagnóstico diferencial (se muestra en cursivas). ESR, velocidad de sedimentación globular; CRP, proteína C reactiva; DIP, interfalángica distal; CMC, carpo metacarpiana; PIP, interfalángica proximal; MCP, metacarpofalángica; MTP, metatarsofalángica; SLE, lupus eritematosos generalizado; JA, artritis juvenil.

- Acontecimientos recientes: p. ej., traumatismos, administración de fármacos, viajes, otras enfermedades

EXPLORACIÓN FÍSICA

Es importante realizar una exploración física completa prestando especial atención a la piel, mucosas, uñas (que en ocasiones revelan lesiones características de psoriasis) y ojos. Una exploración

detallada y minuciosa de las articulaciones afectadas y no afectadas y de las estructuras periarticulares; esto se realiza de manera ordenada desde la cabeza hasta los pies o desde las extremidades hacia el esqueleto axil; en especial se debe buscar la presencia o ausencia de:

- Calor, eritema o ambos
- Edema
- Engrosamiento sinovial
- Subluxación, luxación, deformidad articular
- Inestabilidad articular
- Limitación en las esferas activa y pasiva de movimientos
- Crepitación
- Cambios periarticulares
- Cambios musculares incluida debilidad y atrofia

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Ante un trastorno monoarticular, traumático, inflamatorio o crónico o cuando se acompaña de cambios neurológicos o manifestaciones generalizadas, es necesario realizar una valoración adicional.

- En todas las valoraciones se incluye BH, ESR o proteína C reactiva
- En caso de que existan datos clínicos sugestivos, incluir: factor reumatoide, anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), ANA, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), antiestreptolisina O, anticuerpos de Lyme
- Cuando existe o se sospecha de una enfermedad generalizada: pruebas de funcionamiento renal/hepático, EGO
- Ácido úrico (útil sólo cuando se diagnostica gota y se contempla el tratamiento)
- CPK, aldolasa, cuando existe dolor muscular, debilidad
- Aspiración y análisis del líquido sinovial: está indicado en caso de monoartritis aguda o cuando se sospecha la posibilidad de una artropatía infecciosa o por cristales. Se examina 1) aspecto, viscosidad; 2) recuento celular y diferencial (se sospecha articulación séptica cuando el recuento leucocítico es >50 000/μL); 3) cristales utilizando microscopio polarizante; 4) tinción de Gram, cultivos (fig. 47-2).

IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA

La radiología convencional utilizando placas simples constituye una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y clasificación de las enfermedades articulares (cuadro 47-1).

En determinados casos clínicos se realizan otros procedimientos imagenológicos como ecografía, gammagrafía con isótopos radiactivos, CT y MRI.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL ANCIANO

En el anciano, la valoración de las enfermedades articulares y musculoesqueléticas constituye un reto especial puesto que en este grupo de edad el inicio a menudo es insidioso y los trastornos son crónicos, padecen otras enfermedades que causan confusión y muchos de los resultados de los exámenes en la población geriátrica son variables. Si bien casi todas las enfermedades musculoes-

CUADRO 47-1 Aplicaciones de la radiología convencional en las enfermedades articulares
Traumatismo
Sospecha de infección articular u ósea crónica
Discapacidad articular progresiva
Lesión monoarticular
Valoración basal de una enfermedad articular crónica
Cuando se están contemplando modificaciones terapéuticas (p. ej., para artritis reumatoide)

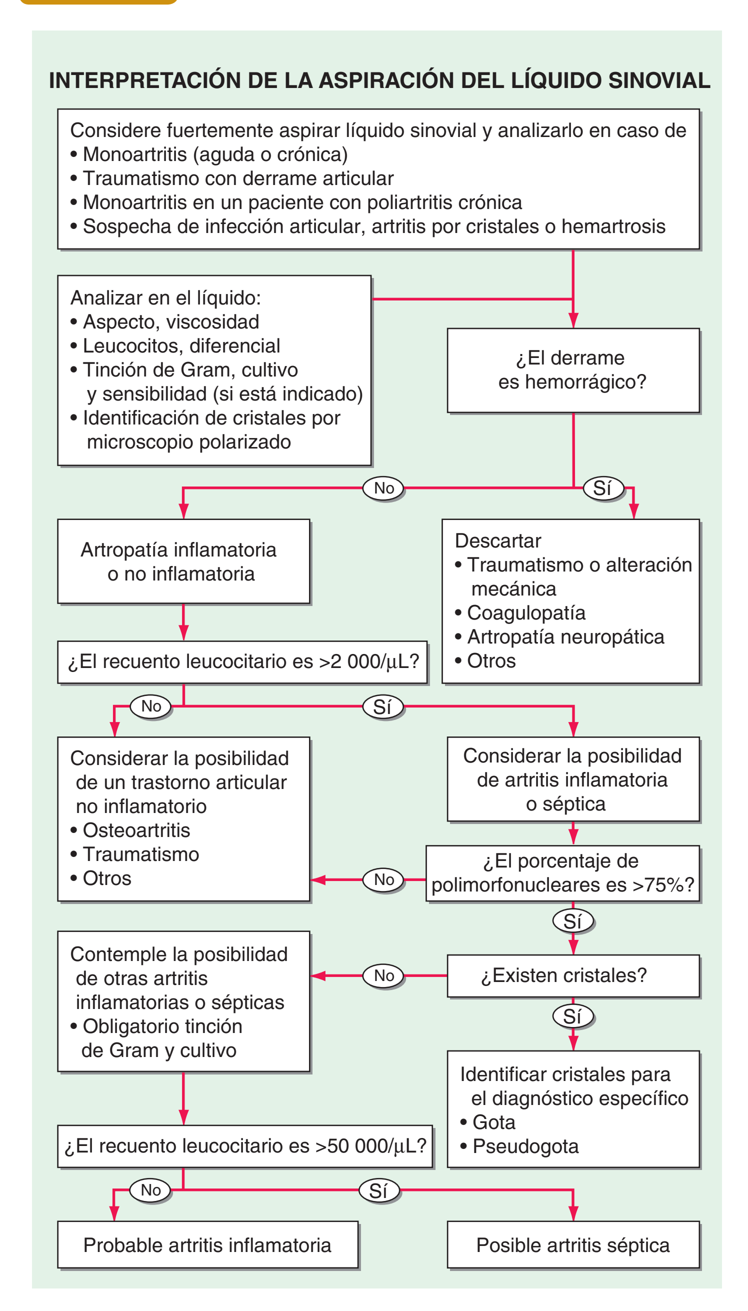
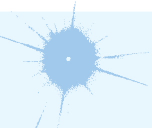


FIGURA 47-2 Algoritmo para el empleo e interpretación de la aspiración y análisis del líquido sinovial.

queléticas pueden afectar a los ancianos, determinadas enfermedades son en especial frecuentes. Al valorar a un paciente geriátrico con molestias musculoesqueléticas, es importante identificar las consecuencias reumáticas posibles de sus demás enfermedades y tratamientos.



Para una revisión más detallada, véase Cush JJ: Valoración de los trastornos articulares y musculoesqueléticos, cap. 393, p. 2216, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

48 Dolor de espalda y cuello

LUMBALGIA

En Estados Unidos, el costo de la lumbalgia (LBP) es de casi 100 000 millones de dólares anuales. Los síntomas de este trastorno son la causa más común de discapacidad en personas <45 años; la lumbalgia es la segunda causa más común de visitas al médico en ese país; 70% de las personas tendrán el LBP en algún momento de su vida.

TIPOS DE LUMBALGIA

- *Dolor local:* provocado por la distensión de las estructuras sensibles al dolor que comprimen o irritan las terminaciones nerviosas; el dolor se ubica cerca de la porción afectada de la espalda.
- *Dolor referido a la espalda:* de origen abdominal o pélvico; el dolor de espalda no se modifica por la postura.
- *Dolor de columna vertebral:* limitado a la espalda o referido a las extremidades inferiores o los glúteos. Los trastornos del tercio superior de la columna lumbar refieren el dolor a la región superior de la columna lumbar, la región inguinal o la cara anterior de los muslos. Las enfermedades del tercio inferior de la columna lumbar refieren el dolor a los glúteos o cara posterior de los muslos o rara vez pantorrillas o pies.
- *Causalgia radicular:* irradiado de la columna vertebral a las extremidades inferiores en territorios específicos de las raíces nerviosas. La tos, los estornudos, el hecho de levantar objetos pesados o los esfuerzos desencadenan el dolor.
- *Dolor con espasmo muscular:* causas diversas; se acompaña de músculos paraespinales tensos y postura anormal.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Incluye al abdomen y recto en busca de un origen visceral para el dolor. La inspección revela en ocasiones escoliosis o espasmo muscular. La palpación despierta dolor sobre el segmento enfermo de la columna. Algunas veces el dolor de cadera se confunde con dolor de columna; la rotación interna/externa manual de la extremidad inferior a nivel de la cadera (rodilla y cadera en flexión) reproduce el dolor de cadera.

El signo de Laségue, se realiza con la elevación pasiva de la pierna extendida en decúbito dorsal; en esta maniobra se estiran las raíces nerviosas L5/S1 y el nervio ciático que pasa por detrás de la cadera; este signo es positivo cuando la maniobra reproduce el dolor. El signo de Laségue cruzado es positivo cuando la maniobra en una pierna reproduce síntomas en la pierna opuesta o los glúteos; la lesión del nervio o la raíz nerviosa se ubica en el lado doloroso. El signo de Laségue

CUADRO 48-1 Radiculopatía lumbosacra: características neurológicas

Raíces nerviosas lumbosacras	Datos de la exploración física			Distribución del dolor
	Reflejos	Sensitivos	Motores	
L2[a]	—	Tercio superior de la cara anterior del muslo	Psoas (flexión de cadera)	Cara anterior del muslo
L3[a]	—	Tercio inferior de la cara anterior del muslo	Psoas (flexión de cadera)	Rodilla, porción medial de pantorrilla
		Cara anterior de rodilla	Cuádriceps (extensión de rodilla)	
			Aducción del muslo	
L4[a]	Cuádriceps (rodilla)	Cara medial de pantorrilla	Cuádriceps (extensión de rodilla)[b]	Cara anterior del muslo, rodilla
			Aducción de muslo	Cara anterolateral del muslo
L5[c]	—	Superficie dorsal-pie	Peroneal (eversión de pie)[b]	Porción lateral de pantorrilla, dorsal del pie, posterolateral del muslo, glúteos
		Cara lateral de pantorrilla	Tibial anterior (dorsiflexión de pie)	
			Glúteo medio (abducción de cadera)	
			Dorsi flexores del dedo gordo[b]	
S1[c]	Gastrocnemio/soleo (tobillo)	Superficie plantar-pie	Gastrocnemio/soleo (flexión plantar del pie)[b]	Parte inferior del pie, posterior de la pantorrilla, posterior del muslo, glúteos
		Cara lateral-pie	Abductor del dedo gordo del pie (flexores del dedo gordo)[b]	
			Glúteo mayor (extensores de cadera)	

[a] Signo invertido de la pierna recta elevada, véase "Exploración física".
[b] Estos músculos reciben la mayor parte de su inervación de esta raíz.
[c] Presencia del signo de elevación de la pierna en extensión: véase la sección "exploración de la espalda".
En Engstrom JW. Deyo RA: Back and Neck Pain, cap 22, p. 111, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

invertido se realiza con la extensión pasiva de la pierna hacia atrás con el paciente de pie; la maniobra estira las raíces nerviosas de L2-L4 y el nervio femoral que pasa por delante de la cadera.

Exploración neurológica: se explora en busca de atrofia focal, debilidad, pérdida de los reflejos, sensibilidad reducida en la distribución de un dermatoma. En el cuadro 48-1 se resumen las características en caso de radiculopatía.

LABORATORIO

En la lumbalgia aguda (<3 meses) rara vez está indicado realizar análisis sistemáticos y radiografías de columna lumbar, pero cuando existen factores de riesgo indicando la posibilidad de una enfermedad de fondo grave si se deben realizar (cuadro 48-2). La MRI y la mielografía con CT son los estudios de elección para la definición anatómica de las enfermedades de la columna. La electro-

CUADRO 48-2 Lumbalgia aguda: factores de riesgo de que se trate de una causa estructural importante
Anamnesis
El dolor aumenta durante el reposo o la noche
Antecedente de cáncer
Antecedente de infección crónica (especialmente de pulmón, vías urinarias, piel)
Antecedente traumático
Incontinencia
Edad >70 años
Uso de drogas intravenosas
Uso de glucocorticoides
Antecedente de una deficiencia neurológica rápidamente progresiva
Exploración física
Fiebre inexplicable
Pérdida de peso inexplicable
Hipersensibilidad a la percusión de la columna vertebral
Tumor abdominal rectal o pélvico
Rotación interna/externa de la extremidad inferior al nivel de la cadera; signo de percusión en el talón
Signo de la pierna recta elevada convencional o invertido
Deficiencia neurológica focal progresiva

miografía (EMG) y los estudios de la conducción nerviosa son útiles para valorar la función del sistema nervioso periférico.

ETIOLOGÍA

Hernia de disco lumbar

Es una causa frecuente de lumbalgia y dolor de extremidades inferiores; por lo general se ubica a nivel de L4-L5 o L5-S1. La pérdida de la sensibilidad en los dermatomas, la reducción o pérdida de los reflejos tendinosos profundos o el patrón en miotoma de debilidad son más informativos que el patrón del dolor para ubicarlo. Suele ser unilateral; es bilateral cuando es una hernia central grande que comprende varias raíces nerviosas y provoca síndrome de cola de caballo (cap. 188).

Las indicaciones quirúrgicas son:

- Debilidad motora progresiva en la exploración o lesión progresiva de la raíz nerviosa demostrada por EMG
- Síndrome de cola de caballo o compresión de la médula espinal, por lo general indicada por función intestinal o vesical anormal
- Lesión incapacitante de la raíz nerviosa pese al tratamiento conservador, por al menos seis a ocho semanas. Los estudios indican que la cirugía lleva a un alivio más rápido del dolor, pero no hace diferencia en uno a dos años en comparación con el tratamiento no quirúrgico.

Estenosis medular

Es el conducto vertebral estrecho que provoca claudicación neurógena; es decir, dolor de espalda, glúteos y/o piernas al caminar o permanecer de pie que disminuye al sentarse. Los síntomas por lo general son bilaterales. A diferencia de la claudicación vascular, los síntomas son desencadenados al ponerse de pie sin caminar. A diferencia de la hernia de disco lumbar, los síntomas disminuyen al sentarse. Con frecuencia se acompaña de deficiencias neurológicas focales; rara vez se observan deficiencias neurológicas graves (parálisis, incontinencia). La estenosis es secundaria a factores adquiridos (75%), congénitos o mixtos.

- Tratamiento sintomático adecuado para casos leves
- Está indicada la cirugía cuando el tratamiento médico no permite la realización de las actividades diarias o si hay signos neurológicos focales. La mayor parte de los pacientes sometidos a cirugía, experimenta alivio de la lumbalgia y dolor de piernas; 25% desarrolla estenosis recurrente en siete a 10 años.

Traumatismo

El término *esguince* o *distensión lumbar* se utiliza para describir a las lesiones leves y autolimitadas que se acompañan de lumbalgia. Las *fracturas vertebrales* traumáticas provocan compresión de los cuerpos vertebrales; puede haber fracturas tipo estallido que abarcan los cuerpos vertebrales y los elementos de la columna posterior. Las fracturas vertebrales a menudo se acompañan de deterioro neurológico; está indicada la cirugía a la brevedad. La CT se utiliza como herramienta para detectar enfermedades de la columna vertebral en caso de un traumatismo moderado o intenso, puesto que es superior a las radiografías de rutina para estos casos. La mayor parte de los casos de *fracturas no traumáticas* se debe a osteoporosis; otras causas son osteomalacia, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, mieloma múltiple o carcinoma metastático.

Espondilolistesis

Deslizamiento de la porción anterior de la columna vertebral en sentido anterógrado, dejando detrás a los elementos posteriores; niveles L4-L5>L5-S1; causa lumbalgia o radiculopatía/síndrome de cola de caballo (cap. 188).

Osteoartritis (espondiloartritis)

Dolor de espalda con los movimientos de la columna vertebral acompañado de rigidez. Aumenta con la edad; los datos radiográficos no se correlacionan con la intensidad del dolor. Los osteofitos o la combinación de discos-osteofitos puede causar o contribuir a la estenosis del conducto medular central, ocasionan estenosis de los recesos laterales o estrechamiento de los agujeros intervertebrales.

Metástasis vertebrales (cap. 20)

La lumbalgia constituye el síntoma neurológico más común en pacientes con cáncer generalizado y algunas veces es la molestia principal. El dolor no disminuye con el reposo y empeora por la noche. La MRI o la mielografía con CT exhiben las metástasis de los cuerpos vertebrales; no se extiende hasta los espacios de los discos intervertebrales.

Osteomielitis vertebral

Lumbalgia que no disminuye con el reposo; hipersensibilidad circunscrita de la columna vertebral, velocidad de sedimentación globular acelerada. Se identifica el origen primario de la infección usualmente en pulmón, vías urinarias o piel; el uso de drogas intravenosas es un factor de riesgo. A menudo se acompaña de destrucción de los cuerpos vertebrales y el espacio intervertebral. El absceso epidural lumbar se manifiesta por causalgia y fiebre; la exploración física es normal o muestra algunos datos radiculares, lesión medular o síndrome de cola de caballo. El mejor método para establecer la extensión del absceso es la MRI.

Aracnoiditis lumbar adhesiva

Algunas veces es secundaria a la inflamación del espacio subaracnoideo; la fibrosis provoca aglomeración de las raíces nerviosas, se observa mejor con MRI; el tratamiento es poco satisfactorio.

Trastornos inmunitarios

Espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, artritis psoriásica y enfermedad intestinal inflamatoria crónica.

Osteoporosis

Pérdida de la sustancia ósea por hiperparatiroidismo, uso crónico de glucocorticoides, inmovilización, otras enfermedades o por la edad (en especial en las mujeres). Algunas veces la única manifestación es la lumbalgia que aumenta con los movimientos. Se extiende también a la parte superior de la columna.

Enfermedades viscerales

La pelvis refiere el dolor a la región sacra, la porción inferior del abdomen hacia la región mesolumbar, la porción superior del abdomen hacia la región dorsal inferior o superior. No existen signos locales; los movimientos normales de la columna vertebral son indoloros. Un aneurisma aórtico abdominal roto contenido, puede producir lumbalgia aislada.

Otras

Lumbalgia crónica sin causa evidente; trastornos psiquiátricos, algunas veces abuso de sustancias.

TRATAMIENTO LUMBALGIA

LUMBALGIA AGUDA (ALBP)

- Menos de tres meses de duración.
- Las infecciones, fracturas o tumores de la columna vertebral o los déficits neurológicos rápidamente progresivos requieren valoración diagnóstica urgente.
- En ausencia de "factores de riesgo" (cuadro 48-2), el tratamiento inicial es sintomático y no es necesario realizar estudios de diagnóstico.
- Cuando no hay dolor de pierna, el pronóstico es excelente; la recuperación completa ocurre en 85% de los casos.
- Los estudios clínicos no han demostrado que el reposo en cama mayor de dos días ofrezca algún beneficio. Puede ser beneficiosa la actividad precoz como acondicionamiento cardiovascular, nutrición de los discos y cartílagos intervertebrales, fuerza ósea y muscular, elevación de las endorfinas.
- La manipulación de la columna vertebral parece ser equivalente a los tratamientos médicos convencionales y puede ser una alternativa útil para algunos pacientes.
- Se carecen de pruebas que apoyen terapias físicas, masaje, acupuntura, ultrasonido, tratamiento con láser, corsés o tracción.
- La autoaplicación de hielo o calor o el uso de plantillas es opcional dado su bajo costo y riesgo.
- El tratamiento farmacológico de ALBP incluye NSAID y paracetamol (cap. 5).
- Son útiles los relajantes musculares (ciclobenzaprina) pero la sedación es el efecto secundario más común.
- Los opioides no son claramente superiores a los NSAID o al paracetamol para la ALBP.
- No existe evidencia de la utilidad de la administración de glucocorticoides por vía oral o parenteral.

LUMBALGIA CRÓNICA (CLBP)

- Dolor >3 meses de duración; el diagnóstico diferencial incluye a la mayor parte de las enfermedades antes descritas.
- Por lo general la causa puede establecer por medio de neuroimágenes y EMG/estudios de la conducción nerviosa; el diagnóstico de radiculopatía se confirma cuando los resultados concuerdan con los hallazgos de la exploración física. El tratamiento no se debe basar sólo en las neuroimágenes: hasta 33% de los adultos jóvenes asintomáticos muestra una hernia de disco lumbar en la CT o en la MRI.
- Para el tratamiento es necesario identificar la causa de fondo; cuando no se encuentra una causa específica, se recurre al tratamiento conservador.
- Las medidas terapéuticas incluyen paracetamol, NSAID y antidepresivos tricíclicos.
- El tratamiento farmacológico en general es similar al descrito para la lumbalgia aguda.
- La evidencia apoya el uso del ejercicio terapéutico; es eficaz para ayudar a algunos pacientes a regresar al trabajo, disminuir el dolor y mejorar la distancia de marcha.
- La terapia cognitiva conductual tiene cierta aplicación; no se conocen con certeza los resultados a largo plazo.
- A menudo se intentan terapias alternativas que incluyen manipulación espinal, acupuntura y masaje; los resultados muestran datos mixtos sobre su eficacia.
- Los glucocorticoides epidurales y las inyecciones en la articulación intervertebral no son eficaces en ausencia de radiculopatía.
- La intervención quirúrgica para el LBP sin radiculopatía es controversial, los estudios clínicos no apoyan su empleo.

DOLOR DE CUELLO Y HOMBRO

Casi siempre es secundario a enfermedades de la columna cervical y los tejidos blandos del cuello; típicamente es precipitado por los movimientos y algunas veces se acompaña de hipersensibilidad focal y limitación de los movimientos.

ETIOLOGÍA

Traumatismo de la columna cervical

Cualquier traumatismo de la columna cervical (fractura, subluxación) aumenta el riesgo de compresión; por consiguiente es importante inmovilizar de inmediato el cuello para reducir al mínimo los movimientos de los segmentos inestables de la columna cervical.

El *latigazo* es secundario a un traumatismo (por lo general accidentes automovilísticos) que provoca la distensión o esguince de los músculos y ligamentos cervicales por hiperflexión o hiperextensión. Este diagnóstico no se aplica a pacientes con fracturas, hernia de disco, traumatismo craneoencefálico o pérdida del conocimiento.

Hernia de disco cervical

La hernia de un disco intervertebral cervical constituye una causa frecuente de dolor o adormecimiento de cuello, hombro, brazo o mano. A menudo se acompaña de dolor cervical (que aumenta con el movimiento), rigidez y limitación de la amplitud de los movimientos del cuello. Con la compresión nerviosa, el dolor se irradia hasta el hombro o el brazo. La rotación externa y lateral del cuello reduce el agujero intervertebral y reproduce los síntomas radiculares (signo de Spurling). En las personas jóvenes, la radiculopatía aguda por un disco intervertebral roto a menudo es traumática. Una *radiculopatía subaguda* no suele ser secundaria a un incidente traumático específico y por lo general es secundaria a hernia de disco y espondilosis. Las características clínicas de las lesiones de las raíces nerviosas cervicales se resumen en el cuadro 48-3.

Espondilosis cervical

La osteoartritis de la columna cervical provoca dolor de cuello irradiado a la porción posterior de la cabeza, hombros o brazos; algunas veces genera cefalea en la región occipital posterior. Otras veces se acompaña de radiculopatía y mielopatía combinada. La sensación eléctrica provocada por la flexión del cuello que se irradia a lo largo de la columna vertebral (síntoma de Lhermitte) suele indicar lesión medular. La MRI o la mielografía con CT permiten definir las anormalidades anatómicas y el EMG y los estudios de la conducción nerviosa miden la gravedad y ubican los niveles de la lesión de las raíces nerviosas.

Otras causas de dolor de cuello

Comprenden a la *artritis reumatoide* de las articulaciones apofisiarias cervicales, espondilitis anquilosante, *herpes zoster, neoplasias* que envían metástasis a la columna cervical, *infecciones* (osteomielitis y absceso epidural) y *enfermedades metabólicas óseas.* Otras veces el dolor de cuello es referido del corazón con isquemia coronaria (síndrome de angina cervical).

Estrecho torácico superior

Es la región anatómica que contiene a la primera costilla, la arteria y vena subclavia, el plexo braquial, la clavícula y el vértice del pulmón. Cuando se lesiona aparece dolor postural o laboral en el hombro y la región supraclavicular. El *síndrome neurógeno verdadero del estrecho torácico superior* no es frecuente y resulta de la compresión del tronco inferior del plexo braquial por una banda anómala de tejido; el tratamiento consiste en la sección quirúrgica de la banda. El *síndrome arterial del estrecho torácico superior* es secundario a la compresión de la arteria subclavia por una costilla cervical; el tratamiento se realiza por medio de trombólisis o anticoagulación y la escisión quirúrgica de la costilla cervical. El *síndrome del estrecho torácico superior venoso* se debe a trombosis de la vena subclavia que ocasiona dolor e hinchazón del brazo. La vena puede sufrir compresión por una costilla cervical o por un músculo escaleno anómalo. El *síndrome cuestionable del estrecho*

CUADRO 48-3 Radiculopatía cervical: manifestaciones neurológicas

Raíz nerviosa cervical	Datos en la exploración física			Distribución del dolor
	Reflejos	Sensitivos	Motores	
C5	Bíceps	Porción lateral del deltoides	Romboides[a] (el codo se extiende hacia atrás con las manos en la cadera)	Porción lateral del brazo, porción interna del omoplato
			Infraespinoso[a] (el brazo rota en dirección externa con el codo infección al costado)	
			Deltoides[a] (el brazo se eleva en dirección lateral 30 a 45° desde el costado)	
C6	Bíceps	Dedos índice y pulgar	Bíceps[a] (el brazo se flexiona al nivel del codo en supinación)	Cara externa del antebrazo, dedos índice y pulgar
		Cara dorsal de la mano/cara externa del antebrazo	Pronador redondo (pronación del antebrazo)	
C7	Tríceps	Dedo medio	Tríceps[a] (extensión del antebrazo, flexión al nivel del codo)	Cara posterior del brazo, cara dorsal del antebrazo, cara dorsal de la mano
		Cara dorsal del antebrazo	Extensores de la muñeca/dedos[a]	
C8	Flexores de los dedos	Superficie palmar del quinto dedo	Abductor corto del pulgar (abducción del pulgar)	Cuarto y quinto dedos, cara interna de la mano y antebrazo
		Cara interna de la mano del antebrazo	Primer músculo interóseo dorsal (abducción del dedo índice)	
			Abductor del quinto dedo (abducción del quinto dedo)	
T1	Flexores de los dedos	Región axilar y cara interna del brazo	Abductor corto del pulgar (abducción del pulgar)	Cara interna del brazo, región axilar
			Primer músculo interóseo dorsal (abducción del dedo índice)	
			Abductor del quinto dedo (abducción del quinto dedo)	

[a] Estos músculos reciben la mayor parte de inervación de esta raíz nerviosa.

torácico superior comprende a un gran número de pacientes con dolor crónico de hombro y brazo de causa desconocida; la cirugía es controversial y el tratamiento no suele ser satisfactorio.

Plexo braquial y nervios

El dolor que provoca una lesión del plexo braquial o de los nervios periféricos braquiales simula el que se origina en la columna cervical. La *infiltración neoplásica* puede producir este síndrome, así como la *fibrosis posradiación* (a menudo se acompaña de dolor). La *neuritis braquial aguda* consta de dolor intenso y agudo en el hombro o la escápula, seguido varios días después de debilidad de la

porción proximal del brazo y los músculos de la cintura escapular inervados por el plexo braquial superior; a menudo es precedido por una infección o vacuna.

Hombro

En ausencia de signos de radiculopatía, el diagnóstico diferencial comprende dolor mecánico del hombro (tendinitis, bursitis, laceración del manguito de rotadores, luxación, capsulitas adhesiva y compresión del manguito por debajo del acromion) y dolor referido (irritación subdiafragmática, angina, tumor [vértice del pulmón] de Pancoast). Con frecuencia el dolor mecánico empeora por la noche, se acompaña de hipersensibilidad de hombro y aumenta con la abducción, rotación interna o extensión del brazo.

TRATAMIENTO DOLOR DE CUELLO Y HOMBRO

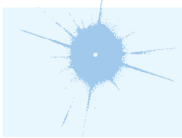
- Las indicaciones para cirugía discal cervical son similares a las de trastornos discales lumbares, pero en caso de compromiso cervical está indicada una técnica intensiva si existe el riesgo de lesión medular cervical.

DOLOR CERVICAL SIN RADICULOPATÍA

- Se espera una mejoría espontánea en la mayoría de los casos de dolor cervical agudo.
- El tratamiento sintomático incluye analgésicos.
- Si no hay un antecedente traumático, el ejercicio supervisado parece eficaz.
- No hay evidencia clínica válida que apoye la fusión cervical ni la artroplastia discal cervical.
- El tratamiento con rayo láser de baja intensidad puede ser eficaz pero se necesitan estudios clínicos adicionales
- No hay evidencia que apoye la neurotomía por radiofrecuencia ni las inyecciones en las carillas de la articulación intervertebral.

DOLOR CERVICAL CON RADICULOPATÍA

- La evolución natural es favorable, muchos mejorarán sin tratamiento específico.
- Los NSAID, paracetamol o ambos con o sin relajantes musculares, son adecuados como tratamiento inicial.
- Los collarines cervicales blandos tienen poca utilidad para limitar los movimientos que exacerban el dolor.
- Las indicaciones para cirugía incluyen un déficit motor radicular progresivo, dolor que limita la función y no responde al tratamiento conservador, o compresión de la médula espinal.
- La *espondilosis cervical*, con radiculopatía cervical ósea, compresiva suele tratarse con descompresión quirúrgica para interrumpir la progresión de los signos neurológicos, aunque es poco claro si los resultados a largo plazo mejoran en comparación con el tratamiento médico.
- Las opciones quirúrgicas para *discos cervicales herniados* consisten en discectomía cervical anterior sola, laminectomía con discectomía, o discectomía con fusión. El riesgo acumulativo de radiculopatía o mielopatía subsiguiente en los segmentos cervicales adyacentes a la fusión es de casi 3% por año y 26% por decenio.



Para una revisión más detallada, véase Engstrom JW, Deyo RA: Dolor de espalda y cuello, cap. 22, p. 111, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

49 Cefalea

ESTUDIO DEL PACIENTE
Cefalea

Es una de las razones principales por las que los pacientes buscan atención médica; puede ser primaria o secundaria (cuadro 49-1). El primer paso es distinguir las causas benignas de las afecciones graves. En el cuadro 49-2 se enumeran los síntomas que despiertan la sospecha de una condición grave. La intensidad del dolor rara vez tiene utilidad diagnóstica; la mayoría de los pacientes que acuden a urgencias con el peor dolor de cabeza de su vida padece de migraña. La ubicación de la cefalea en ocasiones sugiere lesión de ciertas estructuras locales (dolor temporal en la arteritis de células gigantes, dolor facial en la sinusitis). Tanto un aneurisma roto (inicio súbito) como la cefalea en racimos (que alcanza su punto máximo en 3 a 5 min) y la migraña (que se establece en un lapso de minutos u horas) difieren en cuanto al tiempo para alcanzar la intensidad máxima. El dolor desencadenado por algún factor ambiental sugiere etiología benigna.

En el estudio de la cefalea es importante realizar una exploración neurológica completa. Cuando los resultados son anormales o se sospecha una causa grave, está indicado realizar algún estudio de imagen (CT o MRI). Cuando existe posibilidad de meningitis (rigidez cervical, fiebre) o hemorragia subaracnoidea (después de un estudio de imagen negativo) se requiere una punción lumbar (LP). También es importante valorar el estado psicológico del paciente, puesto que existe cierta relación entre el dolor y la depresión.

MIGRAÑA

Se trata de un síndrome de cefalea benigna y recurrente acompañada de otros síntomas de disfunción neurológica en combinaciones diversas. La causa más común es secundaria a tensión; afecta alrededor de 15% de las mujeres y 6% de los varones, anualmente. En el cuadro 49-3 se enumeran los criterios para el diagnóstico de migraña. Por lo general, inicia en la infancia, adolescencia o juventud, pero la primera crisis puede ocurrir a cualquier edad. A menudo se presentan antecedentes heredofamiliares. Las mujeres podrían ser más propensas a sufrir crisis durante el ciclo menstrual. La tríada clásica es: síntomas visuales (escotomas o centelleos), sensitivos o motores prodrómicos, cefalea pulsátil unilateral, náusea y vómito. La mayor parte de los pacientes no presenta aura visual o algún otro síntoma premonitorio, por lo que se refiere como "migraña común". La fotofobia y la fonofobia son comunes. Algunas veces aparece vértigo. También puede haber alteraciones neurológicas focales sin cefalea o vómito (equivalentes de migraña). En forma típica, una crisis dura entre 4 y 72 h y se alivia después de dormir. Las crisis pueden desencadenarse por la luz intensa o brillante, ruido, enojo, estrés, esfuerzo físico, cambios hormonales, falta de sueño, alcohol u otra estimulación química.

CUADRO 49-1 Causas frecuentes de cefalea

Cefalea primaria		Cefalea secundaria	
Tipo	**%**	**Tipo**	**%**
Tensional	69	Traumatismo craneoencefálico	63
Migraña	16	Infección generalizada	4
Punzante idiopática	2	Trastornos vasculares	1
De esfuerzo	1	Hemorragia subaracnoidea	<1
Histamínica	0.1	Tumor cerebral	0.1

Fuente: After J Olesen *et al.*: *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

CUADRO 49-2 Síntomas de cefalea que sugieren un trastorno de fondo grave
Cefalea de inicio súbito
Primera cefalea intensa
Se trata de la "peor" cefalea de la vida
Vómito que precede a la cefalea
Aumenta de manera subaguda en días o semanas
Dolor inducido por flexionarse, levantar objetos, toser
Dolor que altera el sueño o se manifiesta de inmediato al despertar
Enfermedad sistémica conocida
Comienza después de los 55 años
Fiebre o signos generalizados inexplicables
Exploración neurológica anormal
Se acompaña de hipersensibilidad circunscrita, p. ej., en la región de la arteria temporal

TRATAMIENTO MIGRAÑA

- Existen tres estrategias terapéuticas para la migraña: medidas no farmacológicas (como evitación de factores específicos que desencadenan la migraña; los pacientes pueden obtener información en *www.achenet.org*); tratamiento de las crisis agudas con fármacos (**cuadros 49-4** y **49-5**); y profilaxia (**cuadro 49-6**).
- En la mayor parte de los pacientes con migraña, es necesario administrar tratamiento farmacológico, pero en algunos basta con evitar o regular los factores ambientales desencadenantes.
- Los principios generales del tratamiento farmacológico son los siguientes:
  - Los índices de respuesta varían de 50 a 70%;
  - La elección del fármaco inicial es empírica, depende de la edad, enfermedades concomitantes y perfil de efectos colaterales;
  - Es posible que se requieran varios meses para valorar la eficacia de cada tratamiento profiláctico;
  - Cuando en una crisis aguda se requieren fármacos adicionales 60 min después de la primera dosis, la dosis inicial debe aumentarse en la crisis ulterior u otra clase de fármacos administrados.
- Las crisis agudas de migraña leve o moderada a menudo responden a los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que se venden sin prescripción médica, cuando se administran en fase temprana.
- Los triptanos se utilizan mucho, pero a menudo existen varias presentaciones.

CUADRO 49-3 Criterios simplificados para el diagnóstico de migraña

Crisis repetidas de cefalea con duración de 4 a 72 h en pacientes con exploración física normal, sin otra causa razonable de cefalea, y:	
Al menos dos de las características siguientes:	**Además de al menos una de las características siguientes:**
Dolor unilateral	Náusea/vómito
Dolor pulsátil	Fotofobia y fonofobia
Aumenta con el movimiento	
Intensidad moderada o alta	

Fuente: Adaptado de la *International Headache Society Classification* (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2013).

CUADRO 49-4 Tratamiento de la migraña aguda

Fármaco	Dosis
Analgésicos simples	
Paracetamol, ácido acetilsalicílico, cafeína	2 tabletas o comprimidos c/6 h (máximo 8/día)
NSAID	
Naproxeno	220-550 mg VO c/12 h
Ibuprofeno	400 mg VO c/3-4 h
Ácido tolfenámico	200 mg VO. Puede repetirse transcurridas 1-2 h
Diclofenaco K	50 mg PO con agua
Agonistas del receptor 5-HT_1	
Orales	
Ergotamina 1 mg, cafeína 100 mg	1 o 2 tabletas al inicio, luego 1 tableta c/30 min (máximo 6/día, 10/semana)
Naratriptán	1 tableta de 2.5 mg al inicio; puede repetirse después de 4 h
Rizatriptán	1 tableta de 5 a 10 mg al incio; puede repetirse después de 2 h (máximo 30 mg/día)
Sumatriptán	1 tableta de 50 a 100 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máximo 200 mg/día)
Frovatriptán	1 tableta de 2.5 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máximo 5 mg/día)
Almotriptán	1 tableta de 12.5 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máximo 25 mg/día)
Eletriptán	40 u 80 mg
Zolmitriptán	1 tableta de 2.5 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máximo 10 mg/día)
Nasales	
Dihidroergotamina	Antes de aplicar el aerosol nasal, debe purgarse la bomba cuatro veces; se aplica 1 aspersión (0.5 mg) seguida 15 min después por otra
Sumatriptán	5 a 20 mg mediante 4 aspersiones de 5 mg o una de 20 mg (puede repetirse después de 2 h, sin exceder 40 mg/día)
Zolmitriptán	5 mg en una sola aspersión (puede repetirse después de 2 h, sin exceder 10 mg/día)
Parenteral	
Dihidroergotamina	1 mg IV, IM o SC al inicio y c/h (máximo 3 mg/día, 6 mg/semana)
Sumatriptán	6 mg SC al inicio (puede repetirse después de 1 h; máximo 2 dosis/24 h)

(*continúa*)

CUADRO 49-4 Tratamiento de la migraña aguda (*Continuación*)

Fármaco	Dosis
Antagonistas dopaminérgicos	
Orales	
Metoclopramida	5-10 mg/día
Proclorperazina	1-25 mg/día
Parenteral	
Clorpromazina	0.1 mg/kg IV a 2 mg/min; máximo 35 mg/día
Metoclopramida	10 mg IV
Proclorperazina	10 mg IV
Otros	
Orales	
Paracetamol, 325 mg, *más* diclorofenazona, 100 mg, *más* isometepteno, 65 mg	2 cápsulas al inicio seguidas por 1 cápsula c/h (máximo 5 cápsulas)
Nasales	
Butorfanol	1 mg (1 aspersión en una narina); puede repetirse si es necesario en 1-2 h
Parenterales	
Opioides	Formulaciones y dosis múltiples; véase el cuadro 5-2

[a] No todos los fármacos están indicados específicamente para la migraña de acuerdo con la FDA. Deben consultarse las guías y leyes locales.
Nota: algunas veces los antieméticos (p. ej., domperidona 10 mg u ondansetrón 4 a 8 mg) o procinéticos (p. ej., metoclopramida, 10 mg) constituyen complementos útiles.
Abreviaturas: NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; 5-HT, 5-hidroxitriptamina.

- La recurrencia es menor con los derivados de la ergotamina, pero más frecuente náusea.
- Los antidepresivos tricíclicos son el tratamiento de primera elección como profilácticos para las personas jóvenes con dificultad para dormir; en ancianos, el fármaco de primera elección suele ser el verapamilo.

Cefalea tensional

Es frecuente en todos los grupos de edad. El dolor suele ser bilateral de tipo opresivo. Puede persistir por horas o días. Por lo general evoluciona en forma lenta.

- Suele responder a analgésicos simples como paracetamol, ácido acetilsalicílico o NSAID.
- Muchas veces se relaciona con estrés; responde a ciertas medidas conductuales, incluida la relajación.
- En la profilaxia de la cefalea crónica de tipo tensional puede ser útil la amitriptilina.

Cefalea histamínica

Es una variedad poco común de cefalea primaria; su frecuencia en la población general es de 0.1%. Se caracteriza por episodios de dolor retroorbitario recurrente, profundo y unilateral. Puede haber lagrimeo y escurrimiento nasal y congestión conjuntival unilaterales. Rara vez se acompaña de molestias visuales, náusea o vómito. A diferencia de la migraña, los pacientes con cefalea histamí-

CUADRO 49-5	Clasificación clínica de los tratamientos específicos para la migraña aguda
Situación clínica	**Opciones terapéuticas**
NSAID/otros analgésicos que fallan	**Primer nivel**
	Sumatriptán, 50-100 mg VO
	Almotriptán, 12.5 mg VO
	Rizatriptán, 10 mg VO
	Eletriptán, 40 mg VO
	Zolmitriptán, 2.5 mg VO
	Efecto más lento/mejor tolerancia
	Naratriptán, 2.5 mg VO
	Frovatriptán, 2.5 mg VO
	Cefalea poco frecuente
	Ergotamina, 1-2/100 mg VO
	Dihidroergotamina, 2 mg en aerosol nasal
Náusea temprana o dificultad para deglutir las tabletas	Zolmitriptán, 5 mg en aerosol nasal
	Sumatriptán, 20 mg en aerosol nasal
	Rizatriptán, 10 mg en oblea
Recurrencia de cefalea	Ergotamina, 2 mg (más efectiva PR; por lo general, con cafeína)
	Naratriptán, 2.5 mg VO
	Almotriptán, 12.5 mg VO
	Eletriptán, 40 mg
El paciente no tolera el tratamiento	Naratriptán, 2.5 mg
	Almotriptán, 12.5 mg
Vómito temprano	Zolmitriptán, 5 mg en aerosol nasal
	Sumatriptán, 25 mg PR
	Sumatriptán, 6 mg SC
Cefalea vinculada con la menstruación	**Profilaxia**
	Ergotamina VO por la noche
	Parches de estrógenos
	Tratamiento
	Triptanos
	Dihidroergotamina en aerosol nasal
Síntomas que evolucionan con gran rapidez	Zolmitriptán, 5 mg en aerosol nasal
	Sumatriptán, 6 mg SC
	Dihidroergotamina, 1 mg IM

nica tienden a desplazarse durante las crisis. Una de sus características principales es la periodicidad. En forma típica, ocurre diario con una o dos crisis unilaterales, de duración relativamente corta por ocho a 10 semanas en un año. El alcohol es un desencadenante.

- La profilaxia se basa en verapamilo (40 a 80 mg c/12 h al inicio), litio (400 a 800 mg/día), prednisona (60 mg/día por siete días, seguida por una reducción adicional de 21 días).
- Durante la crisis aguda es útil administrar un flujo alto de oxígeno (10 a 12 L/min por 15 a 20 min) o sumatriptán (6 mg SC o 20 mg en aerosol nasal).

CUADRO 49-6 Tratamientos preventivos de la migraña[a]

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios seleccionados
Pizotifén[b]	0.5-2 mg/día	Aumento de peso
		Somnolencia
β Bloqueador		
Propanolol	40-120 mg c/12 h	Reducción de energía
Metoprolol	25-100 mg c/12 h	Cansancio
		Síntomas posturales
		Contraindicado en asma
Antidepresivos		
Amitriptilina	10-75 mg por la noche	Somnolencia
Dotiepina	25-75 mg por la noche	
Nortriptilina	25-75 mg por la noche	*Nota:* algunos pacientes podrían necesitar una dosis total de 10 mg, aunque en términos generales se requieren 1 a 1.5 mg/kg de peso corporal.
Venlafaxina	75-150 mg/día	
Anticonvulsivos		
Topiramato	25-200 mg/día	Parestesias
		Síntomas cognitivos
		Pérdida de peso
		Glaucoma
		Precaución en nefrolitiasis
Valproato	400-600 mg c/12 h	Somnolencia
		Aumento de peso
		Temblor
		Caída del pelo
		Malformaciones fetales
		Anomalías hematológicas o hepáticas
Serotonérgicos		
Metisergida[c]	1-4 mg/día	Somnolencia
		Calambres en miembros inferiores
		Caída del pelo
		Fibrosis retroperitoneal (necesario suspender 1 mes cada 6 meses)
Otras clases		
Flunarizina[b]	5-15 mg/día	Somnolencia
		Aumento de peso
		Depresión
		Parkinsonismo
Candesartán	16 mg c/24 h	Mareo
Migraña crónica		
Toxina onabotulínica tipo A	155 U	Pérdida del surco de la frente
No existe evidencia convincente en estudios con grupo testigo		
Verapamilo		

(*continúa*)

CUADRO 49-6 Tratamientos preventivos de la migraña[a] (*Continuación*)		
Fármaco	**Dosis**	**Efectos secundarios seleccionados**
Los estudios con grupo testigo demuestran que *carece de efecto*		
Nimodipina		
Clonidina		
Inhibidores de la captación de serotonina: fluoxetina		

[a] Se enumeran los fármacos profilácticos más utilizados con dosis razonables y efectos secundarios. No todos los fármacos están aprobados por la FDA; deben consultarse los reglamentos y lineamientos locales.
[b] No está disponible en Estados Unidos.
[c] A la fecha no se encuentra disponible a nivel mundial.

- Muchos casos resistentes responden a la estimulación cerebral profunda de la materia gris hipotalámica posterior que es el tratamiento con menos penetración corporal de la estimulación del nervio occipital.

Cefalea posconcusión

Es frecuente después de accidentes automovilísticos u otros traumatismos craneoencefálicos; no suele acompañarse de lesión grave ni de pérdida del conocimiento. Cefalea, mareo, vértigo, alteraciones de la memoria, concentración deficiente e irritabilidad; remiten en forma característica tras semanas o meses. La exploración neurológica y los estudios de neuroimagen son normales. No es un trastorno funcional; su causa se desconoce y el tratamiento no suele ser satisfactorio.

Cefalea por punción lumbar

Es típico que inicie 24 a 48 h después de una punción lumbar; ocurre en 10 a 30% de estos procedimientos. Postural: inicia cuando el paciente se sienta o se pone de pie, disminuye al acostarse. La mayor parte de los casos tiene remisión espontánea en menos de una semana. En muchos de los pacientes es beneficiosa la administración oral o intravenosa de cafeína (500 mg IV transcurridas 2 h); los cuadros resistentes al tratamiento responden de inmediato a un parche epidural hemático.

Cefaleas que responden a la indometacina

Un grupo de enfermedades que responde de manera favorable a la indometacina (25 mg c/8 h o c/12 h). Incluye:

- *Hemicrania paroxística:* episodios de cefalea unilateral intensa y de corta duración, por lo general retroorbitaria y acompañada de fenómenos autónomos como epífora y congestión nasal.
- *Hemicrania continua:* dolor unilateral moderado y continuo intercalado con dolor intenso, que algunas veces se acompaña de características autonómicas.
- *Cefalea punzante primaria:* dolor punzante confinado a la cabeza o rara vez a la cara, que dura segundos o minutos.
- *Cefalea primaria por tos*: flexión del tronco o estornudos, que dura varios minutos. Por lo general suele ser benigna, pero en algunos pacientes puede ser consecuencia de tumoraciones en la fosa posterior; debe considerarse la realización de MRI de cráneo.
- *Cefalea primaria de esfuerzo:* características similares a la cefalea por tos y la migraña; pero puede desencadenarse por cualquier tipo de ejercicio.

DOLOR FACIAL

La causa más frecuente de dolor facial es la dental: se desencadena por el contacto con alimentos calientes, fríos o dulces. La exposición repetida al frío induce dolor odontológico. La neuralgia del trigémino consta de episodios paroxísticos de dolor semejante a descargas eléctricas en la distribución del nervio trigémino; la neuralgia occipital se caracteriza por dolor occipital lancinante. Estos trastornos se describen en el capítulo 187.



Para una revisión más detallada, véase Goadsby PJ, Raskin NH: Cefalea, cap. 21, p. 107; y Goadsby PJ, Raskin NH: Migraña y otras cefaleas primarias, cap. 447, p. 2586, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

50 Síncope

El *síncope* es la pérdida transitoria y autolimitada del conocimiento por afectación global aguda del flujo sanguíneo cerebral. Puede ocurrir en forma súbita, sin advertencia, o ir precedido de síntomas presincopales como mareos o desvanecimiento, debilidad, fatiga, náusea, visión borrosa, zumbido en los oídos o diaforesis. El paciente con síncope tiene aspecto pálido y pulso débil, rápido o irregular. La respiración puede ser casi imperceptible; pueden ocurrir movimientos mioclónicos o clónicos transitorios. El restablecimiento del estado de conciencia es inmediato si el individuo se mantiene en una posición horizontal y se restablece el flujo sanguíneo cerebral.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Síncope

La causa puede ser evidente sólo al momento del suceso, dejando escasas claves, si acaso, cuando el paciente es atendido por el médico. Las convulsiones, isquemia vertebrobasilar, hipoxemia e hipoglucemia son trastornos que deben distinguirse del síncope (véase adelante). Primero se valoran las causas subyacentes importantes; entre ellas están la hemorragia interna masiva, el infarto de miocardio (puede ser indoloro) y las arritmias cardiacas. En los ancianos, un desmayo súbito sin causa evidente debe plantear la duda de un bloqueo cardiaco completo o una taquiarritmia. La pérdida del conocimiento en situaciones específicas, por ejemplo, durante la flebopunción o la micción, indica una anomalía benigna del tono vascular. La posición del paciente al momento del episodio de síncope es importante; es improbable que el síncope en posición decúbito dorsal sea vasovagal e indica arritmia o convulsiones. Se deben considerar los fármacos, incluidos los de venta sin prescripción médica o los suplementos de los establecimientos de salud, con especial atención a los cambios recientes. Los síntomas de impotencia, dificultades intestinales y vesicales, alteraciones de la sudación o una exploración neurológica anormal indican una causa neurógena primaria. En la figura 50-1 se presenta un enfoque algorítmico.

ETIOLOGÍA

El síncope por lo común se debe a un trastorno mediado por factores neurales, hipotensión ortostática o un trastorno cardiaco subyacente (cuadro 50-1). No es infrecuente que la causa sea multifactorial.

Síncope neurocardiógeno (vasovagal y vasodepresor)

El desmayo común que presentan las personas normales contribuye a casi la mitad de todos los episodios de síncope. A menudo es recidivante y puede ser provocado por un ambiente cálido o

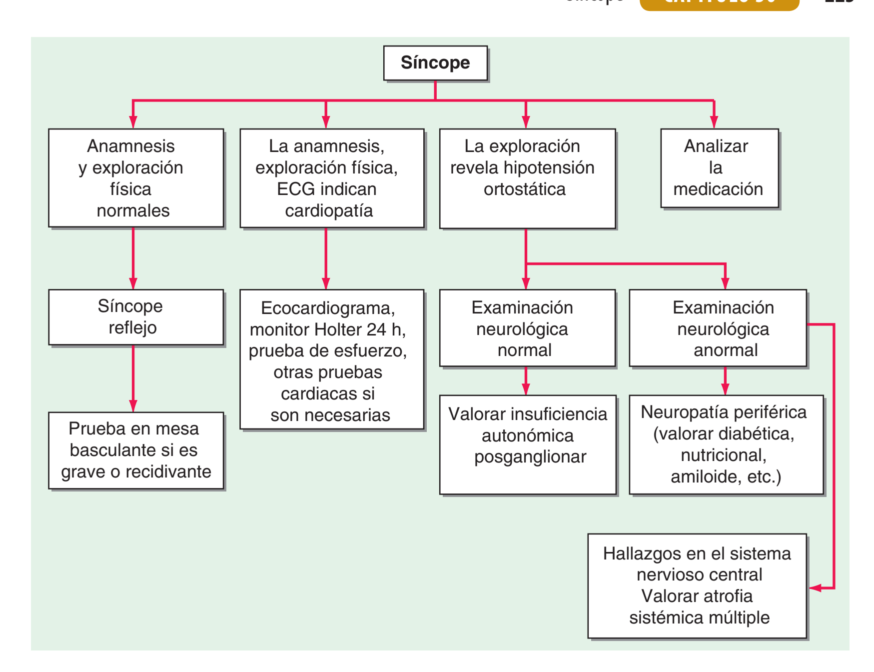


FIGURA 50-1 Estudio del paciente con síncope.

CUADRO 50-1 Causas de síncope

A. Síncope mediado por factores neurales

Síncope vasovagal

Temor provocado, dolor, ansiedad, emoción intensa, vista de sangre, vistas y olores desagradables, tensión ortostática

Síncope reflejo circunstancial

Pulmonar

Síncope por tos, síncope del ejecutor de instrumento de viento, síncope del levantador de pesas, síncope autoinducido por compresión torácica[a] y síncope autoinducido por manobra de Valsalva,[b] síncope por estornudo, instrumentación en las vías respiratorias

Urogenital

Síncope posmiccional, instrumentación del sistema urogenital, masaje prostático

Digestivo

Síncope por deglución, neuralgia glosofaríngea, estimulación esofágica, instrumentación del tubo digestivo, exploración rectal, síndrome por defecación

Cardiacas

Reflejo de Bezold-Jarisch y obstrucción del flujo cardiaco

Seno carotídeo

Sensibilidad del seno carotídeo, masaje del seno carotídeo

Ocular

Presión ocular, exploración ocular, operación ocular

(*continúa*)

CUADRO 50-1 Causas de síncope (*Continuación*)
B. Hipotensión ortostática
Insuficiencia autonómica primaria por enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas idiopáticas (las "sinucleinopatías")
Enfermedades por cuerpo de Lewy
Enfermedad de Parkinson
Demencia por cuerpo de Lewy
Insuficiencia autonómica pura
Atrofia sistémica múltiple (síndrome de Shy-Drager)
Insuficiencia autonómica secundaria por neuropatías periféricas autonómicas
Diabetes
Amiloidosis hereditaria (polineuropatía amiloidea familiar)
Amiloidosis primaria (amiloidosis AL; relacionada con cadena ligera de inmunoglobulina)
HSAN, sobre todo disautonomía familiar de tipo III
Neuropatía autonómica idiopática mediada por factores inmunitarios
Ganglionopatía autonómica autoinmunitaria
Síndrome de Sjögren
Neuropatía autonómica paraneoplásica
Neuropatía por VIH
Hipotensión posprandial
Yatrógena (provocada por fármacos)
Hipovolemia
C. Síncope cardiaco
Arritmias
Disfunción del nódulo sinusal
Disfunción auriculoventricular
Taquicardias supraventriculares
Taquicardias ventriculares
Conductopatías hereditarias
Cardiopatías estructurales
Valvulopatías
Isquemia de miocardio
Obstructivas y otras miocardiopatías
Mixoma auricular
Derrame pericárdico y taponamiento pericárdico

[a] Hiperventilación por casi 1 min, seguida de compresión torácica súbita.
[b] Hiperventilación (casi 20 respiraciones) en una posición de cuclillas, elevación rápida a la posición de bipedestación y luego Valsalva.
Abreviatura: HSAN, Neuropatías sensitivas y autonómicas hereditarias.

tumultuoso, alcohol, fatiga, dolor, hambre, posición de bipedestación prolongada o situaciones estresantes.

Hipotensión postural (ortostática)

El levantarse de manera súbita desde una posición de decúbito dorsal o el estar parado tranquilamente son circunstancias desencadenantes. Es la causa de síncope en muchos de los ancianos; la polifarmacia con fármacos antihipertensores o antidepresivos a menudo es factor que contribuye; la falta de condición física también puede tener alguna participación. También ocurre con los trastornos del sistema nervioso autónomo, sean periféricos (diabetes, nutricionales o polineuropatía por amiloide) o centrales (atrofia de múltiples sistemas, enfermedad de Parkinson). Algunos casos son idiopáticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Convulsiones

El diagnóstico diferencial suele ser entre el síncope y una convulsión generalizada. Es más probable el síncope si el episodio fue desencadenado por dolor agudo o ansiedad o si ocurrió de inmediato después de levantarse desde una posición horizontal o sedente; las convulsiones no suelen estar relacionadas con la postura. Los pacientes con síncope a menudo describen una transición estereotípica desde un estado de conciencia hasta la inconsciencia que ocurre al cabo de algunos segundos. Las convulsiones se presentan en forma muy súbita sin una transición o están precedidas por síntomas premonitorios como una sensación de distensión epigástrica, percepción de olores singulares o pensamientos acelerados. Se observa palidez durante el síncope; suele observarse cianosis durante una convulsión. La duración de la inconsciencia suele ser muy breve (es decir, segundos) en el síncope y más prolongada (es decir, >5 min) en una convulsión. La lesión por caídas y la incontinencia son frecuentes en las convulsiones y poco comunes en el síncope. Si bien los movimientos tonicoclónicos son el rasgo distintivo de una convulsión generalizada, también ocurren movimientos mioclónicos y de otra índole en 90% de los episodios sincopales y los testigos a menudo tienen dificultades para distinguir entre las dos causas.

Hipoglucemia

La hipoglucemia grave suele deberse a una enfermedad importante. El hambre es una manifestación premonitoria que no es típica en el síncope. La concentración de glucosa en el momento de un desmayo es diagnóstica.

Cataplejía

Pérdida súbita parcial o completa del tono muscular desencadenada por emociones fuertes; ocurre en 60 a 75% de los pacientes con narcolepsia. A diferencia del síncope, se conserva el estado de conciencia durante los ataques que típicamente duran 30 s a 2 min. No hay síntomas premonitorios.

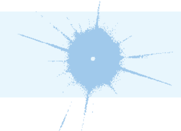
Trastornos psiquiátricos

La pérdida evidente del conocimiento puede presentarse en la ansiedad generalizada, trastornos por pánico, depresión mayor y trastorno de somatización. A menudo se parece al presíncope, aunque los síntomas no se acompañan de síntomas prodrómicos y no se alivian con la posición de decúbito dorsal. Los ataques pueden reproducirse mediante la hiperventilación y se acompañan de síntomas de ataques de pánico como la sensación de muerte inminente, disnea, palpitaciones y sensación de hormigueo en los dedos y la región peribucal. Tales pacientes pocas veces se lesionan pese a múltiples caídas. Desde el punto de vista clínico, no hay cambios hemodinámicos importantes.

TRATAMIENTO SÍNCOPE

El tratamiento se establece por la causa fundamental.

- Los pacientes con síncope mediado por factores neurales deben recibir instrucciones para evitar situaciones o estímulos que provoquen crisis. Debe ocurrir expansión de volumen plasmático a expensas de líquido y sal.
- Puede ser necesaria la farmacoterapia para el síncope que recibió tratamiento con resistencia neural. Se han utilizado ampliamente fludrocortisona, fármacos vasoconstrictores y antagonistas β adrenérgicos, aunque no existe evidencia consistente obtenida de estudios clínicos con asignación al azar.
- Los pacientes con hipotensión ortostática deben tratarse primero con interrupción de los fármacos vasoactivos. Luego se valoran las medidas no farmacológicas (aleccionamiento del paciente con respecto a los movimientos desde la posición dorsal hasta la vertical, incremento de líquidos y sal en la alimentación) y por último métodos farmacológicos como el mineralocorticoide acetato de fludrocortisona y compuestos vasoconstrictores como la midodrina, L-dihidroxifenilserina y la pseudoefedrina.
- El tratamiento de la hipotensión ortostática resistente se describe en el capítulo 186.



Para una revisión más detallada, véase Freeman R: Síncope, cap. 27, p. 142, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed .

51 Mareo y vértigo

ESTUDIO DEL PACIENTE
Mareo o vértigo

El término *mareo* se utiliza por los pacientes para describir diversas sensaciones en la cabeza o inestabilidad de la marcha. Con una anamnesis detallada, por lo general se puede distinguir entre el *desmayo* (presíncope; cap. 50) y el *vértigo* (una sensación ilusoria o alucinatoria de movimiento del cuerpo o del entorno, muy a menudo una sensación de giro).

Cuando es dudoso el significado de *mareo,* pueden ser útiles las pruebas de provocación para reproducir los síntomas. La maniobra de Valsalva, la hiperventilación o los cambios posturales que originan ortostasis pueden reproducir el desmayo. La rotación rápida en una silla giratoria es una prueba de provocación simple para reproducir el vértigo.

El vértigo postural benigno se identifica mediante la maniobra de Dix-Hallpike para desencadenar el vértigo y el nistagmo característico; el paciente comienza en una posición sedente con la cabeza girada 45 grados; sosteniendo la parte posterior de la cabeza, el médico suavemente desciende al paciente a la posición de decúbito dorsal con la cabeza extendida hacia atrás 20 grados y observa el nistagmo; después de 30 s se eleva al paciente a la posición sedente y tras 1 min de reposo se repite la maniobra en el otro lado.

Si se sospecha una causa central para el vértigo (p. ej., no hay signos de vértigo periférico, no hay pérdida auditiva ni sensaciones auditivas o bien, la presencia de otras anomalías neurológicas que indiquen enfermedad del sistema nervioso central (SNC), entonces está indicada una valoración en busca de patología central. La prueba inicial suele ser una resonancia magnética de la fosa posterior. Se puede distinguir entre las causas centrales y periféricas con las pruebas de la función vestibular, lo que comprende videonistagmografía y las exploraciones simples a la cabecera del enfermo como la *prueba del impulso de la cabeza* (rotaciones de la cabeza rápidas y de amplitud pequeña mientras se indica al paciente que fije la mirada en la cara del médico; si es periférica, se observa un movimiento sacádico de nivelación al final de la rotación) y la *agudeza visual dinámica* (mide la agudeza en reposo y con la cabeza girada de un lado a otro por el médico; una disminución de la agudeza de más de una fila en una tarjeta cercana o en el gráfico de Snellen indica disfunción vestibular).

DESVANECIMIENTO

El desvanecimiento suele describirse como un mareo seguido de visión borrosa y oscilación postural junto con una sensación de calor, diaforesis y náusea. Es un síntoma de un aporte insuficiente de sangre, oxígeno o, raras veces, glucosa al cerebro. Puede ocurrir antes de un episodio de síncope por cualquier causa (cap. 50) y con hiperventilación o hipoglucemia. Los mareos raras veces se

CUADRO 51-1 Características del vértigo central y periférico

- El nistagmo por una lesión periférica aguda es unidireccional, con fase rápida hacia el lado contrario de la lesión. El nistagmo que cambia de dirección con la mirada es ocasionado por una lesión central.
- El nistagmo vertical-de torsión mixto, transitorio, ocurre en casos de BPPV, pero el nistagmo de torsión o vertical puros sugieren un origen central.
- El nistagmo por una lesión periférica puede ser inhibido por fijación de la mirada, mientras que nistagmo central no se suprime de esta forma.
- La ausencia de signo de impulso de la cabeza en un paciente con vértigo prolongado agudo sugiere una causa central.
- La hipoacusia unilateral sugiere vértigo periférico. Las manifestaciones como diplopía, disartria y ataxia de las extremidades inferiores sugieren una causa central.

Abreviaturas: BPPV, vértigo posicional paroxístico benigno.

presentan durante un aura antes de una convulsión. El mareo crónico es una manifestación somática frecuente en la depresión.

VÉRTIGO

Por lo general se debe a una alteración del sistema vestibular; las anomalías del sistema visual o somatosensitivo también contribuyen al vértigo. A menudo se acompañan de náusea, inestabilidad postural y ataxia de la marcha; pueden ser desencadenados o agravados por el movimiento de la cabeza.

El *vértigo fisiológico* se debe a un movimiento no habitual de la cabeza (mareos) o una desigualdad entre los estímulos del sistema visual-propioceptivo-vestibular (vértigo por las alturas, vértigo visual durante escenas de persecución en una cinta cinematográfica). El *vértigo patológico* puede deberse a una lesión del SNC periférico (laberinto u octavo par craneal) o central. La diferenciación entre estas causas es el primer paso esencial para el diagnóstico (**cuadro 51-1**) ya que sólo las lesiones centrales precisan imágenes urgentes, por lo general resonancia magnética.

Vértigo periférico

Por lo general es grave y se acompaña de náusea y vómito. Pueden ocurrir tinnitus, una sensación de llenura del oído, o hipoacusia. También es común un nistagmo de sacudida característico. El nistagmo no modifica la dirección con un cambio en la dirección de la vista; por lo general es horizontal con un componente de torsión y tiene su fase rápida en dirección opuesta al lado de la lesión. Es inhibido por la fijación visual. El paciente percibe un movimiento de vértigo al lado opuesto de la lesión y tiende a tener dificultad para caminar, con caídas hacia el lado de la lesión, sobre todo en la oscuridad o cuando cierra los ojos. No hay otras anomalías neurológicas.

El *vértigo prolongado agudo* puede ser causado por infecciones, traumatismos o isquemia. A menudo no se identifica ninguna causa específica y se utiliza el término inespecífico *laberintitis aguda* (o *neuritis vestibular*) para describir el episodio. La *disfunción bilateral aguda del laberinto* suele deberse a fármacos (aminoglucósidos), alcohol o un trastorno neurodegenerativo. La *disfunción laberíntica recidivante* con signos y síntomas de afectación coclear suele deberse a *enfermedad de Ménière* (el vértigo recidivante se acompaña de tinnitus y sordera). El vértigo postural suele ser desencadenado por una posición horizontal de la cabeza. El *vértigo postural paroxístico benigno* (BPPV) originado en el conducto semicircular posterior es muy frecuente; el tipo de nistagmo es distintivo. El BPPV puede presentarse después de traumatismos pero suele ser idiopático; por lo general desaparece en forma espontánea después de semanas o meses. Los *schwanomas vestibulares* del octavo par craneal (neuroma acústico) suelen manifestarse con sordera y tinnitus, a veces acompañados de debilidad facial y disfunción sensitiva por lesión de los pares craneales VII y V. El *vértigo psicógeno* se sospecha en los pacientes con vértigo incapacitante crónico que también tienen agorafobia, ataques de pánico, una exploración neurológica normal y ningún nistagmo.

Vértigo central

Se identifica por los signos del tronco del encéfalo o cerebelosos concomitantes como disartria, diplopía, disfagia, hipo, anomalías de otros pares craneales, debilidad o ataxia de las extremidades; dependiendo de la causa, puede haber cefalea. El nistagmo puede adoptar casi cualquier forma (es decir, vertical o multidireccional) pero a menudo es puramente horizontal sin un componente de giro y modifica su dirección con diferentes direcciones de la mirada. El nistagmo central no se inhibe por la fijación. El vértigo central puede ser crónico, leve y por lo general no se acompaña de tinnitus o de hipoacusia. Puede deberse a enfermedades vasculares, desmielinizantes o neoplásicas. El vértigo puede ser una manifestación de la migraña o, raras veces, de epilepsia del lóbulo temporal.

TRATAMIENTO VÉRTIGO

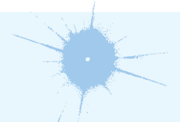
- El tratamiento del vértigo agudo consiste en fármacos supresores vestibulares para el alivio a corto plazo (cuadro 51-2). Pueden dificultar la compensación central, prolongando la duración de los síntomas y, por tanto, se deben utilizar raras veces.

CUADRO 51-2 Tratamiento del vértigo

Fármaco terapéutico[a]	Dosis[b]
Antihistamínicos	
Meclizina	25 a 50 mg 3 veces al día
Dimenhidrinato	50 mg, 1 a 2 veces al día
Prometazina	25 mg, 2 a 3 veces al día (también se puede administrar por vía rectal e IM)
Benzodiazepinas	
Diazepam	2.5 mg 1 a 3 veces al día
Clonazepam	0.25 mg, 1 a 3 veces al día
Anticolinérgicos	
Escopolamina transdérmica[c]	Parche
Fisioterapia	
Maniobras de reposición[d]	
Rehabilitación vestibular	
Otros	
Diuréticos, alimentación baja en sodio (1 g/día), o ambos[e]	
Fármacos antimigrañosos[f]	
Metilprednisolona[g]	100 mg al día los días 1-3; 80 mg al día los días 4-6; 60 mg al día los días 7-9; 40 mg al día los días 10-12; 20 mg diariamente los días 13-15; 10 mg al día los días 16-18, 20, 22
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina[h]	

[a] Todos los fármacos enumerados están aprobados por la *US Food and Drug Administration*, pero la mayor parte no están autorizados para el tratamiento del vértigo.
[b] La dosis oral inicial y habitual (a menos que se señale lo contrario) en adultos; se puede alcanzar una dosis de mantenimiento más alta mediante un incremento gradual.
[c] Sólo para la cinetosis.
[d] Para el vértigo postural paroxístico benigno.
[e] Para la enfermedad de Ménière.
[f] Para la migraña vestibular.
[g] Para la neuritis vestibular aguda (se comienza en los primeros 3 días de inicio del problema).
[h] Para el vértigo psicosomático.

- La rehabilitación vestibular favorece los procesos de adaptación central y puede habituar la sensibilidad del movimiento y otros síntomas de mareos psicosomáticos.
- El BPPV podría responder de manera espectacular a los ejercicios de cambio de posición como el procedimiento de Epley concebido para vaciar las partículas residuales del conducto semicircular posterior (*www.dizziness-and-balance.com/disorders/bppv/bppv.html*).
- Los fármacos antivirales no tienen ninguna ventaja demostrada en la neuritis vestibular, a menos que haya un herpes zoster ótico. Algunos datos indican que los glucocorticoides mejoran la probabilidad de restablecimiento en la neuritis vestibular si se administran en los tres días siguientes al inicio de los síntomas.
- La enfermedad de Ménière puede responder a una alimentación con escasa sal (1 g/día) o a un diurético. Se recomienda el envío con el otorrinolaringólogo.
- Los episodios recidivantes de vértigo relacionado con migraña se tratan con fármacos antimigrañosos (cap. 49).



Para una revisión más detallada, véase Walker MF, Daroff RB: Mareo y vértigo, cap. 28, p. 148, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

52 Pérdida visual aguda y diplopía

ESTUDIO DEL PACIENTE
Pérdida visual aguda o diplopía

Es muy importante medir con precisión la agudeza visual en cada ojo (con lentes). Además, deben examinarse pupilas, movimientos oculares, alineación ocular y campos visuales. La exploración con lámpara de hendidura permite excluir la posibilidad de infección corneal, traumatismo, glaucoma, uveítis y catarata. Para el examen oftalmoscópico con el fin de inspeccionar la papila y la retina, es necesario dilatar la pupila con topicamida al 1% y fenilefrina al 2.5%; el riesgo de provocar una crisis de glaucoma de ángulo cerrado es remota.

La definición del campo visual por medio de visualización digital permite ubicar las lesiones en éste (fig. 52-1); en algunos casos es necesario recurrir a una prueba formal con un perímetro. El objetivo es definir si la lesión se ubica por delante, en o por detrás del quiasma óptico. Un escotoma confinado a un ojo es secundario a una lesión anterior que afecta al nervio óptico o al globo ocular. La prueba mediante oscilación de la fuente de luz podría revelar un defecto pupilar aferente. Para establecer el diagnóstico casi siempre bastan la anamnesis y la exploración oftálmica. Cuando existe hemianopsia bitemporal, la lesión se ubica en el quiasma óptico (p. ej., adenoma hipofisario, meningioma). La pérdida de campos visuales homónimos indica una lesión retroquiasmática que se extiende a la vía óptica, el cuerpo geniculado lateral, las radiaciones ópticas o la corteza visual (p. ej., apoplejía, tumor, absceso). En cualquier paciente con hemianopsia bitemporal u homónima se recomienda realizar estudios de neuroimagen.



FIGURA 52-1 Defectos de los campos visuales por lesiones de las vías ópticas.

PÉRDIDA VISUAL TRANSITORIA O REPENTINA

La *amaurosis fugaz* (*ceguera monocular transitoria*; isquemia cerebral transitoria [TIA] de la retina) suele ser secundaria a embolia retiniana o a estenosis pronunciada de la carótida ipsilateral. La obstrucción prolongada de la arteria central de la retina provoca el aspecto clásico del fondo ocular con la retina infartada de aspecto lechoso y la fóvea color rojo cereza. Debe valorarse de inmediato a todo paciente con compromiso de la circulación retiniana, en busca de factores de riesgo de apoplejía (p. ej., ateroma carotídeo, cardiopatía, fibrilación auricular). Las *lesiones de la corteza occipital* pueden confundirse con amaurosis fugaz, puesto que muchos pacientes adscriben en forma errónea sus síntomas a uno de los ojos, cuando de hecho afectan al hemicampo derecho o izquierdo de ambos ojos. Cuando se interrumpe la circulación de la corteza visual, la visión se torna gris, en ocasiones

con centelleos u otros síntomas que simulan *migraña*. En ocasiones, la anamnesis es la única guía para realizar un diagnóstico correcto. Debe interrogarse a los pacientes sobre el patrón y la duración precisos de la pérdida visual, así como respecto de otros síntomas neurológicos, en especial los de disfunción de circulación posterior como diplopía, vértigo, adormecimiento o debilidad.

La *hipertensión maligna sistémica* puede inducir pérdida visual por la presencia de exudados, hemorragias, manchas algodonosas (infartos focales en la capa de fibras nerviosas) y edema de la papila.

En la *oclusión de la vena central de la retina* o de alguna de sus ramas, el examen de fondo de ojo revela venas ingurgitadas y flebíticas, con hemorragias retinianas extensas.

En la *degeneración macular* senil, que se caracteriza por drusas y cicatrización extensa del epitelio pigmentario, la fuga de sangre o líquido desde las membranas neovasculares subretinianas puede inducir pérdida visual central repentina.

La presencia de fosfenos y escotomas puede indicar un *desprendimiento vítreo* reciente. La separación del humor vítreo de la retina constituye un acontecimiento involutivo frecuente en los ancianos. Es inocuo, a menos que provoque una tracción suficiente capaz causar *desprendimiento de la retina*. En los pacientes diabéticos, algunas veces se forma una *hemorragia vítrea* por neovascularización retiniana.

El término *papiledema* se refiere al edema de papila causado por hipertensión intracraneal. Con frecuencia se acompaña de oscurecimiento visual transitorio, pero la agudeza visual no se modifica a menos que el papiledema sea pronunciado, prolongado, o se acompañe de exudados o hemorragias maculares. Son típicos el aumento de puntos ciegos y la constricción periférica. Deben obtenerse neuroimágenes para excluir un tumor intracraneal. Si son negativas, se realiza una punción lumbar para confirmar la hipertensión intracraneal. El *pseudotumor cerebral* (hipertensión intracraneal idiopática) es un diagnóstico de exclusión. La mayoría de las pacientes son mujeres jóvenes y obesas; algunas padecen trombosis ocultas del seno venoso cerebral. El tratamiento consiste en acetazolamida, punciones lumbares repetidas y pérdida de peso. En algunos pacientes es necesario realizar una derivación lumboperitoneal para evitar ceguera.

La *neuritis óptica* es una causa frecuente de edema unilateral de la papila y pérdida visual. Cuando la inflamación es retrobulbar, el fondo tiene aspecto normal en la exploración inicial. La paciente típica es una mujer de 15 a 45 años, con dolor que se desencadena con los movimientos oculares. En las pacientes con enfermedad grave los glucocorticoides, por lo general la metilprednisolona (1 g/día por tres días) seguida de prednisona oral (1 mg/kg/día por 11 días), aceleran la recuperación pero no modifican la agudeza visual final (que se determina seis meses después de la crisis). Cuando la MRI muestra varias lesiones desmielinizantes debe contemplarse la posibilidad de administrar tratamiento para esclerosis múltiple (**cap. 190**). La neuritis óptica que afecta ambos ojos de manera simultánea o secuencial sugiere neuromielitis óptica.

La *neuropatía óptica anterior isquémica* (AION) es un infarto de la cabeza del nervio óptico causado por hipoperfusión de las arterias ciliares posteriores. Estos pacientes sufren pérdida visual repentina, a menudo al despertar, y cursan con edema indoloro de la papila. Es importante distinguir entre una AION idiopática y una arterítica. No hay tratamiento para esta última. En cambio, la AION arterítica se produce por *arteritis de células gigantes (temporal)* y requiere tratamiento inmediato con glucocorticoides para evitar la ceguera; el diagnóstico se establece con biopsia de la arteria temporal. La ESR y la proteína C reactiva deben medirse en cualquier anciano con inflamación aguda de la papila óptica o síntomas sugestivos de polimialgia reumática (relacionada con AION arterítica).

VISIÓN DOBLE (DIPLOPÍA)

Primer paso: esclarecer si la diplopía persiste en alguno de los ojos después de cubrir el ojo opuesto; si el resultado es positivo, el diagnóstico es diplopía monoocular, casi siempre causada por alguna enfermedad intrínseca del ojo sin consecuencias graves para el paciente. En ocasiones son síntomas de simulación o de enfermedades psiquiátricas.

En un paciente con diplopía durante la exploración física, las pruebas de movilidad casi siempre revelan alguna anomalía de los desplazamientos oculares. No obstante, si el grado de separación angular entre las imágenes dobles es pequeño, la limitación de los movimientos oculares es sutil y difícil de identificar. En tales casos, vale la pena recurrir a una prueba con el ojo cubierto. Mientras el paciente fija la mirada en un objetivo lejano, se cubre un ojo mientras en el otro se observa el

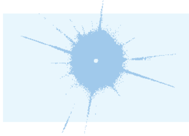
CUADRO 52-1 Causas frecuentes de diplopía
Apoplejía en el tronco cerebral (desviación oblicua, parálisis nuclear o fascicular)
Infarto microvascular (parálisis de pares craneales III, IV o VI)
Tumor (tronco cerebral, seno cavernoso, fisura orbitaria superior, órbita)
Esclerosis múltiple (oftalmoplejía internuclear, parálisis de nervios oculares motores)
Aneurisma (par III)
Hipertensión intracraneal (par VI)
Inflamación posviral
Meningitis (bacteriana, micótica, granulomatosa, neoplásica)
Fístula o trombosis del seno cavernoso
Herpes zóster
Síndrome de Tolosa-Hunt
Síndrome de Wernicke-Korsakoff
Botulismo
Miastenia grave
Síndromes de Guillain-Barré o Fisher
Enfermedad de Graves
Pseudotumor orbitario
Miositis orbitaria
Traumatismo
Celulitis orbitaria

movimiento de corrección para fijar la mirada. En ausencia de este movimiento, el procedimiento se repite para el ojo contrario. Cuando la diplopía es genuina esta prueba debe revelar falta de alineación ocular, en especial al voltear o inclinar la cabeza hasta la posición que genera los síntomas más intensos.

En el cuadro 52-1 se resumen las causas más frecuentes de diplopía. Los datos de la exploración física en las parálisis aisladas de los nervios motores oculares son:

- Par craneal III: ptosis y desviación de la mirada hacia abajo y afuera, con diplopía vertical y horizontal. La presencia de una pupila midriática sugiere compresión directa del tercer par; en estos casos debe descartarse con urgencia la posibilidad de un aneurisma de la arteria comunicante posterior. Si no hay afección de la pupila, probablemente la causa sea un infarto microvascular, en especial en pacientes con diabetes o hipertensión.
- Par craneal IV: diplopía vertical con ciclotorsión; el ojo afectado tiene elevación discreta, y se observa limitación de la depresión cuando el ojo se mantiene en aducción. Algunos pacientes inclinan la cabeza hacia el lado opuesto (p. ej., inclinan la cabeza hacia la izquierda en la paresia del cuarto par derecho).
- Par craneal VI: diplopía horizontal con estrabismo; el ojo afectado no se puede abducir.

La ocurrencia aparente de parálisis múltiples de los nervios motores oculares, u oftalmoplejía difusa, sugiere la posibilidad de miastenia grave. En esta enfermedad las pupilas siempre son normales. No siempre se acompaña de debilidad generalizada. Las parálisis múltiples de los nervios oculares motores deben investigarse por medio de neuroimágenes con foco en el seno cavernoso, la fisura orbitaria superior y el ápice orbitario, donde los tres nervios se encuentran en gran proximidad. La diplopía que no puede explicarse por la parálisis de un solo nervio motor ocular también puede relacionarse con meningitis carcinomatosa o micótica, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (en especial la variante Miller-Fisher) o síndrome de Tolosa-Hunt (inflamación granulomatosa dolorosa del seno cavernoso).



Para una revisión más detallada, véase Horton JC: Trastornos de los ojos, cap. 39, p. 195, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

53 Debilidad y parálisis

ESTUDIO DEL PACIENTE
Debilidad y parálisis

La *debilidad* es la reducción de la fuerza en uno o más músculos. El término *parálisis* indica una debilidad tan pronunciada que el músculo no puede contraerse, mientras que el término *paresia* se refiere a debilidad menos grave. Los prefijos "hemi" se refieren a una mitad del cuerpo, "para" a ambas extremidades inferiores, y "cuadri" a las cuatro extremidades. El sufijo "plejía" significa debilidad pronunciada o parálisis.

El paciente suele confundir la tendencia a la *fatiga muscular* excesiva o la limitación de la función, causada por dolor o rigidez articular, con la debilidad. Algunas veces requiere más tiempo para ejercer su fuerza máxima, y esta *bradicinesia* puede tomarse por debilidad. Asimismo, la hiposensibilidad propioceptiva exagerada podría confundirse con debilidad puesto que no existe la información de retroalimentación adecuada sobre la dirección y la fuerza de los movimientos. Por último, la *apraxia,* trastorno en que existe dificultad para planificar e iniciar un movimiento especializado o aprendido, algunas veces se interpreta como debilidad.

La anamnesis debe centrarse en el ritmo con que apareció la debilidad, la presencia de síntomas neurológicos sensitivos y de otro tipo, antecedentes farmacológicos, enfermedades predisponentes y antecedentes familiares.

La debilidad o parálisis de forma típica se acompañan de otras anomalías neurológicas que ayudan a precisar el sitio de la lesión causante (cuadro 53-1). Es importante distinguir la debilidad generada por trastornos de la neurona motora superior (es decir, neuronas motoras de la corteza cerebral y sus axones que descienden a través de la materia blanca subcortical, la cápsula interna, el tronco cerebral y la médula espinal) de aquélla por trastornos de la unidad motora (esto es, las neuronas motoras inferiores ubicadas en el cuerno anterior de la médula espinal, y sus axones en las raíces raquídeas y los nervios periféricos, la unión neuromuscular y el músculo esquelético).

En el cuadro 53-2 se enumeran causas comunes de debilidad de acuerdo con el sitio primario de patología. En el cuadro 53-3 se resumen los patrones de las lesiones que afectan diversas regiones del sistema nervioso.

En la figura 53-1 se muestra un algoritmo para el estudio inicial del paciente con debilidad.

CUADRO 53-1 Signos que distinguen el origen de la debilidad

Signo	Neurona motora superior	Neurona motora inferior	Miopática	Psicógena
Atrofia	Ausentes	Pronunciadas	Leve	Ninguna
Fasciculaciones	Ausentes	Frecuentes	Ausentes	Ninguna
Tono muscular	Espasticidad	Disminuido	Normal/disminuido	Variable/paratonia
Distribución de la debilidad	Piramidal/regional	Distal/segmentaria	Proximal	Variable/inconsistente con actividades cotidianas
Reflejos de estiramiento muscular	Hiperactivos	Hipoactivos/ausentes	Normales/hipoactivos	Normal
Signo de Babinski	Presentes	Ausente	Ausente	Ausente

CUADRO 53-2 Causas frecuentes de debilidad

Neurona motora superior

Corteza: isquemia, hemorragia, tumoración intrínseca (cáncer primario o metastático, absceso), tumor extrínseco (hematoma subdural), degenerativa (esclerosis lateral amiotrófica)

Materia blanca subcortical/cápsula interna: isquemia, hemorragia, tumor intrínseco (cáncer primario o metastático, absceso), inmunitaria (esclerosis múltiple); infecciosa (leucoencefalopatía multifocal progresiva)

Tronco cerebral: isquemia, inmunitaria (esclerosis múltiple)

Médula espinal: compresión extrínseca (espondilosis cervical, cáncer metastático, absceso epidural), inmunitaria (esclerosis múltiple, mielitis transversa), infecciosa (mielopatía por sida), mielopatía por HTLV-1, tabes dorsal); deficiencia nutricional (degeneración combinada subaguda)

Unidad motora

Neurona motora raquídea: degenerativa (esclerosis lateral amiotrófica); infecciosa (poliomielitis)

Raíces raquídeas: compresiva (discopatía degenerativa); inmunitaria (síndrome de Guillain-Barré); infecciosa (polirradiculopatía por sida, enfermedad de Lyme)

Nervios periféricos: metabólica (diabetes mellitus, uremia, porfiria), tóxica (etanol, metales pesados, diversos fármacos, difteria), nutricional (deficiencia de vitamina B_{12}), inflamatoria (poliarteritis nudosa), hereditaria (Charcot-Marie-Tooth), inmunitaria (paraneoplásica, paraproteinemia), infecciosa (polineuropatía por sida y mononeuritis múltiple); compresiva (pinzamiento)

Unión neuromuscular: inmunitaria (miastenia grave); tóxica (botulismo, aminoglucósidos)

Músculo: inflamatoria (polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión), degenerativa (distrofia muscular), tóxica (glucocorticoides, etanol, AZT), infecciosa (triquinosis), metabólica (hipotiroidismo, parálisis periódica), congénita (enfermedad musculoesquelética proximal y del tronco [*central core disease*])

Abreviatura: AZT, azidotimidina.

CUADRO 53-3 Distinción clínica de la debilidad con base en su punto de origen en el sistema nervioso central

Ubicación de la lesión	Patrón de la debilidad	Signos concomitantes
Neurona motora superior		
Corteza cerebral	Hemiparesia (predominio en cara y brazo, o pierna)	Pérdida sensitiva unilateral; convulsiones, hemianopsia o cuadrantopsia homónimas, afasia, apraxia, desviación preferencial de la mirada
Cápsula interna	Hemiparesia (cara, brazo y pierna por igual)	Pérdida sensitiva unilateral; hemianopsia o cuadrantopsia homónimas
Tronco cerebral	Hemiparesia (brazo y pierna; la cara podría no afectarse)	Vértigo, náusea y vómito, ataxia y disartria, movimientos oculares anormales, disfunción de pares craneales, alteración del estado de consciencia, síndrome de Horner
Médula espinal	Cuadriparesia cuando es mesocervical o superior	Nivel sensitivo; disfunción intestinal y vesical
	Paraparesia si es cervical distal o dorsal	
	Hemiparesia bajo el nivel de la lesión (Brown-Séquard)	Dolor contralateral/pérdida de la sensibilidad a la temperatura bajo el nivel de la lesión

(*continúa*)

CUADRO 53-3 Distinción clínica de la debilidad con base en su punto de origen en el sistema nervioso central (*Continuación*)

Ubicación de la lesión	Patrón de la debilidad	Signos concomitantes
Unidad motora		
Neurona motora raquídea	Debilidad difusa, en ocasiones altera control del lenguaje y la deglución	Fasciculaciones y atrofia muscular; sin pérdida sensitiva
Raíz nerviosa	Debilidad con patrón radicular	Pérdida sensitiva en dermatomas; en lesiones compresivas es frecuente el dolor radicular
Nervio periférico		
Polineuropatía	Debilidad distal, por lo general con predominio en pies (más que en manos); casi siempre simétrica	Pérdida sensitiva distal, más frecuente en manos que en pies
Mononeuropatía	Debilidad en la distribución de un solo nervio	Pérdida de la sensibilidad en la distribución de un solo nervio
Unión neuromuscular	Debilidad con fatiga muscular, por lo general con afección ocular que genera diplopía y ptosis	Sin pérdida sensitiva; sin cambios de los reflejos
Músculo	Debilidad proximal	Sin pérdida sensitiva; hiporreflexia sólo cuando es grave; en ocasiones hipersensibilidad muscular

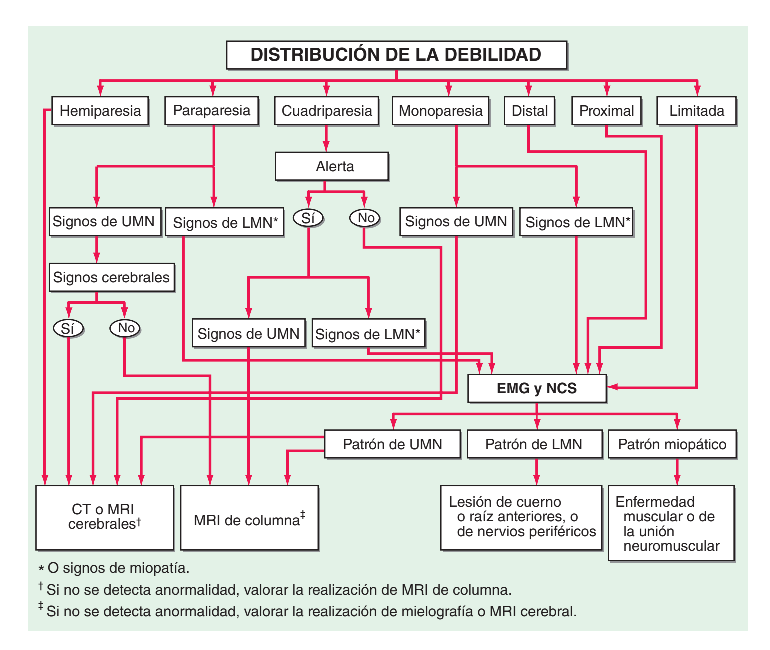
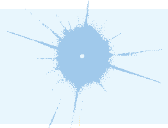


FIGURA 53-1 Algoritmo para la valoración inicial del paciente con debilidad. CT, tomografía computarizada; EMG, electromiografía; LMN, neurona motora inferior; MRI, imágenes por resonancia magnética; NCS, estudios de conducción nerviosa; UMN, neurona motora superior.



Para una revisión más detallada, véase Aminoff MJ: Causas neurológicas de debilidad y parálisis, cap. 30, p. 154, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

54 Temblor y discinesias

ESTUDIO DEL PACIENTE
Discinesias

Se dividen en formas rígidas acinéticas, con rigidez muscular y movimientos lentos, y variedades hipercinéticas, con movimientos involuntarios. En ambas variedades se conserva la fuerza. La mayor parte de los movimientos anormales proviene de alteraciones en los circuitos de los ganglios basales; las causas más frecuentes son enfermedades degenerativas (hereditarias e idiopáticas), fármacos, insuficiencia de varios órganos y sistemas, infección del SNC e isquemia. A continuación se resumen las características clínicas de las diversas discinesias.

BRADICINESIA

Incapacidad para iniciar cambios en la actividad o para realizar movimientos voluntarios ordinarios de forma rápida y fácil. Los movimientos son lentos y hay poca movilidad automática, como el parpadeo y la oscilación de los brazos al caminar. La causa más frecuente es la enfermedad de Parkinson (cap. 182).

TEMBLOR

Oscilación rítmica de una parte del cuerpo por contracciones musculares intermitentes, casi siempre en la porción distal de las extremidades y con menos frecuencia en la cabeza, lengua o mandíbula. El temblor evidente durante el reposo, con una frecuencia de cuatro a cinco movimientos por segundo, suele deberse a enfermedad de Parkinson. El temblor postural fino de ocho a 10 movimientos por segundo en ocasiones es una exageración del temblor fisiológico normal o indica temblor esencial familiar. El temblor intencional, que es más pronunciado durante los movimientos voluntarios hacia un objetivo, acompaña a las enfermedades de la vía cerebelosa.

TEMBLOR IDIOPÁTICO

Es la discinesia más común. Es importante distinguir el temblor esencial del temblor que acompaña a la enfermedad de Parkinson incipiente (cuadro 54-1). La fisiopatología del temblor esencial se desconoce. Casi 50% de los casos tienen antecedentes familiares positivos con herencia autosómica dominante; los estudios de vínculo genético han implicado varios *locus* y en fecha reciente, se identificó una fusión en el gen de sarcoma (*FUS*), que con anterioridad se relacionó en ALS familiar, el cual se identificó en una familia ET. Se ha sugerido el gen de los oligodendrocitos (*LINGO1*) en estudios de asociación, en especial en casos familiares de inicio temprano. Muchos pacientes con temblor idiopático tienen síntomas leves y no necesitan tratamiento.

- Cuando obstaculiza las actividades de la vida diaria como comer y escribir, el tratamiento con propranolol (20 a 120 mg diarios) o primidona (12.5-750 mg/día) causa mejoría en 50% de los pacientes.
- En algunos casos resistentes, es eficaz el tratamiento quirúrgico dirigido al tálamo.

CUADRO 54-1 Características de la exploración avanzada: distinción entre el temblor esencial y el temblor de Parkinson		
	Temblor esencial	**Temblor de Parkinson**
Velocidad	5 a 10 Hz	4 a 6 Hz
Simetría	Bilateral	Por lo general asimétrico
Componente más frecuente	Postural	En reposo
Otros síntomas de Parkinson	Ausentes	Presentes
Mejora con el alcohol	Frecuente	Pocas veces
Antecedentes heredofamiliares	Casi siempre	Por lo general ausentes

DISTONÍA

Consta de contracciones musculares involuntarias repetidas que a menudo provocan torsión con una postura anormal. Puede ser generalizada o focal; en Estados Unidos hay más de 300 000 casos.

Las distonías focales son frecuentes e incluyen blefaroespasmo; disfonía espasmódica de las cuerdas vocales; distonía bucomandibular de la cara, labios, lengua y mandíbula; distonía cervical de los músculos del cuello (tortícolis); y distonías de las extremidades que se utilizan de manera específica en determinada actividad, como el calambre del escritor, al tocar cierto instrumento o tirar cerca del hoyo en el golf.

Se han identificad más de 16 genes como causantes. La distonía idiopática con torsión es una variedad básicamente infantil de distonía generalizada con herencia autosómica dominante que predomina en familias de judíos Ashkenazi; la mayor parte está ligada a una mutación en el gen *DYT1* en el cromosoma 9. Otras distonías generalizadas son provocadas por determinados fármacos como antieméticos y medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

- El tratamiento de las distonías focales comprende inyecciones de toxina botulínica en los músculos afectados.
- Todos los tipos de distonía responden a los anticolinérgicos (p. ej., 20 a 120 mg diarios de trihexifenidilo), baclofeno o tetrabenacina (dosis inicial 12.5 mg/d, dosis de mantenimiento 25 a 75 mg/d).
- Algunos casos resistentes responden al tratamiento quirúrgico, incluida la estimulación cerebral profunda (DBS).

COREOATETOSIS

Combinación de corea (movimientos espasmódicos y rápidos) y atetosis (movimientos lentos de contorsión). Por lo general ambos coexisten, aunque uno predomina. Los movimientos de corea son los movimientos involuntarios que predominan en la corea reumática (de Sydenham) y en la enfermedad de Huntington. El lupus eritematoso generalizado es la enfermedad que con mayor frecuencia provoca corea, pero también se observa en pacientes con hipertiroidismo, diversos trastornos autoinmunitarios, infecciones que incluyen VIH, alteraciones metabólicas y con el uso de diversos fármacos. El hemibalismo es una variedad violenta de corea que comprende movimientos violentos de lanzamiento en un lado del cuerpo; la causa más frecuente es una lesión (a menudo infarto o hemorragia) del núcleo subtalámico. La atetosis predomina en algunos tipos de parálisis cerebral. El uso prolongado de neurolépticos genera una discinesia tardía, en la que los movimientos corioatetósicos se limitan a las áreas bucal, lingual y mandibular.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (HD)

Trastorno autosómico dominante progresivo y letal que se caracteriza por disfunción motora, conductual y cognitiva. Inicia entre los 25 y 45 años de edad. La característica principal de este trastorno es la presencia de movimientos involuntarios coreiformes rápidos, sin un patrón y semiintencionales con disartria, alteraciones de la marcha y también ocurren anomalías oculomotoras. En

etapas avanzadas la corea se torna menos prominente y en las manifestaciones predomina la distonía, rigidez, bradicinesia, mioclono y espasticidad. Eventualmente, los trastornos cognitivos y de la conducta son el principal origen de discapacidad. La enfermedad es causada por una expansión en el número de repeticiones de poliglutamina (citosina-adenina-guanina) en la secuencia del código del gen de *HTT* que codifica la proteína huntingtina.

- El tratamiento es multidisciplinario y comprende asesoramiento médico, neuropsiquiátrico, social y genético tanto de los pacientes como de sus familiares.
- Los antagonistas de la dopamina pueden controlar la corea; la tetrabenazina puede causar parkinsonismo secundario.
- La depresión y ansiedad deben tratarse con antidepresivos y ansiolíticos apropiados.
- La psicosis se corrige con neurolépticos atípicos.
- En la actualidad no existen medicamentos que modifiquen la enfermedad.

TICS

Contracciones musculares estereotipadas, espontáneas, breves, rápidas y recurrentes. El síndrome de Gilles de la Tourette (TS) es una enfermedad neuroconductual con tics múltiples que comprenden tics motores (en especial, contracciones de la cara, cuello y hombros), tics vocales (gruñidos, palabras, coprolalia, ecolalia) y "tics conductuales" (coprolalia, ecolalia). Algunos pacientes sienten la necesidad irresistible de expresar tics pero pueden suprimirlos de manera voluntaria durante un periodo corto. Empiezan entre los dos y los 15 años de edad y a menudo disminuyen o incluso desaparecen durante la adultez.

- El tratamiento farmacológico sólo está indicado cuando los tics son incapacitantes e interfieren con la calidad de la vida.
- Por lo común se inicia el tratamiento con clonidina a una dosis reducida o guanfacina (0.5 a 2 mg diarios). Cuando estos fármacos no son eficaces, se utilizan neurolépticos.

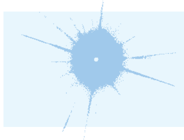
MIOCLONO

Movimientos espasmódicos, irregulares, rápidos (<100 ms), breves, como sacudidas que suelen ser multifocales. Al igual que la asterixis, a menudo ocurren en presencia de una encefalopatía difusa. Después de un paro cardiaco, la hipoxia cerebral difusa provoca mioclono multifocal. La lesión medular también puede generar mioclono. En personas sanas, el mioclono suele aparecer al despertar o al dormir.

- El tratamiento del mioclono sólo está indicado cuando dificulta la función y consiste en corregir la causa de fondo o eliminar el factor agresor.
- Algunos de los fármacos utilizados son ácido valproico (800 a 3 000 mg/día), piracetam (8 a 20 g/día), clonazepam (2 a 15 mg/día), levetiracetam (1 000-3 000 mg/d) o primidona (500 a 1 000 mg diarios).

ASTERIXIS

Interrupciones arrítmicas y breves de la contracción muscular voluntaria sostenida, que por lo general se observan como ausencia breve de la postura de las muñecas en dorsiflexión con los brazos extendidos; "mioclono negativa". Esta "agitación hepática" se puede observar en cualquier encefalopatía por intoxicación medicamentosa, insuficiencia orgánica o infección del SNC. El tratamiento consiste en corregir la causa subyacente.



Para una revisión más detallada, véase Olanow CW, Schapira AHV, Obeso JA: Enfermedad de Parkinson y otras discinesias, cap. 449, p. 2609, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

55 Afasias y trastornos relacionados

Las afasias son alteraciones en la comprensión o producción del lenguaje hablado o escrito. Durante la exploración física se debe valorar el lenguaje espontáneo (fluidez), comprensión, repetición, capacidad para nombrar cosas, lectura y escritura. En el **cuadro 55-1** se muestra un sistema de clasificación. Casi en todas las personas diestras y en muchos de los zurdos la zona del lenguaje se ubica en el hemisferio izquierdo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Afasia de Wernicke

Si bien el lenguaje suena gramatical, melódico y sin esfuerzo (fluido), es prácticamente incomprensible por los errores en el uso de las palabras, la estructura, el tiempo y la presencia de errores parafásicos y neologismos ("jerga"). La comprensión del material escrito y hablado es muy deficiente, así como la lectura, la escritura y la repetición. El paciente por lo general no es consciente de su déficit y no sufre frustración. Algunas veces se acompaña de deficiencias sensitivas del lóbulo parietal y hemianopsia homónima. Rara vez existen alteraciones motoras.

La lesión se ubica en la región posterior a la cisura de Silvio. Su causa más común es la embolia de la división inferior de la arteria cerebral media dominante; con menor frecuencia se trata de una hemorragia intracerebral, traumatismo craneoencefálico grave o tumor.

CUADRO 55-1 Características clínicas de las afasias y enfermedades relacionadas que se observan a menudo en accidentes cerebrovasculares

	Comprensión	Repetición del lenguaje hablado	Designación	Fluidez
De Wernicke	Afectada	Afectada	Afectada	Conservada o aumentada
Broca	Conservada (excepto la gramática)	Afectada	Afectada	Reducida
Global	Afectada	Afectada	Afectada	Reducida
Conducción	Conservada	Afectada	Afectada	Conservada
Transcortical no fluida (motora)	Conservada	Conservada	Afectada	Afectada
Transcortical fluida (sensitiva)	Afectada	Conservada	Afectada	Conservada
Aislamiento	Afectada	Ecolalia	Afectada	Sin lenguaje intencional
Anómica	Conservada	Conservada	Afectada	Conservada con excepción de pausas para encontrar las palabras
Sordera verbal pura	Afectada únicamente para el lenguaje hablado	Afectada	Conservada	Conservada
Alexia pura	Afectada únicamente para la lectura	Conservada	Conservada	Conservada

Afasia de Broca

El lenguaje es escaso (no fluido), lento, difícil, interrumpido por numerosas pausas para encontrar la palabra correcta y casi siempre disártrico; en ocasiones se reduce a un gruñido o a una sola palabra. La designación y repetición también son deficientes. En la mayoría de los pacientes la escritura es defectuosa. La comprensión del lenguaje escrito y hablado está relativamente conservada. El paciente conoce su deficiencia y se siente frustrado por ella. Cuando las lesiones son grandes se acompaña de una hemiparesia intensa y los ojos se desvían hacia el lado de la lesión. Por lo general existe una debilidad menor contralateral de la cara y del brazo. Rara vez se acompaña de hipoestesia y los campos visuales se encuentran intactos.

La lesión abarca a la circunvolución frontal inferior dominante (área de Broca), aunque a menudo también participan las áreas cortical y subcortical a lo largo de la cisura de Silvio y de la ínsula. A menudo la causa es una lesión vascular de la división superior de la arteria cerebral media; con menos frecuencia la causa es un tumor, hemorragia intracerebral o absceso.

Afasia global

Existe deficiencia de todos los aspectos del lenguaje. El paciente no puede leer, escribir o repetir y su comprensión auditiva es deficiente. El lenguaje es mínimo o carece de fluidez. Casi siempre se acompaña de hemiplejía, hipoestesia unilateral y hemianopsia homónima. Este síndrome representa una disfunción combinada de las áreas de Wernicke y Broca, por lo común como resultado de la obstrucción proximal de la arteria cerebral media que irriga al hemisferio dominante (con menos frecuencia se debe a hemorragia, traumatismo o tumor).

Afasia de conducción

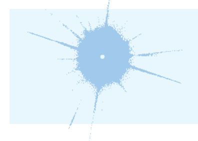
El lenguaje es fluido pero parafásico, la comprensión del lenguaje hablado se encuentra íntegra y la repetición es muy deficiente, al igual que la designación y la escritura. Esta lesión respeta las áreas de Wernicke y Broca pero las desconecta desde el punto de vista funcional. La mayor parte de los casos es de tipo embólico y comprende a la circunvolución supramarginal del lóbulo parietal dominante, lóbulo temporal superior dominante o fascículo longitudinal superior.

EXÁMENES DE LABORATORIO

La CT y la MRI casi siempre permiten identificar la ubicación y naturaleza de la lesión causal.

TRATAMIENTO AFASIA

- El tratamiento del lenguaje puede ser de utilidad en ciertos tipos de afasia; es más eficaz en la afasia de Broca que en la afasia de Wernicke.
- Cuando la lesión es causada por una apoplejía la recuperación de la función del lenguaje casi siempre alcanza su punto máximo entre dos y seis meses, después de los cuales el avance es muy limitado.



Para una revisión detallada, véase Mesulam M-M: Afasia, amnesia y otros trastornos cerebrales focales, cap. 36, p. 176, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

56 Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño se encuentran entre los problemas más comunes observados por los médicos. Más de 50% de los adultos experimenta trastornos del sueño, al menos intermitentes y 50 a 70 millones de estadounidenses sufren de trastornos crónicos del sueño que pueden afectar adversamente la función cotidiana y la salud física y mental.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Trastornos del sueño

Los pacientes pueden referir 1) dificultad para iniciar y mantener el sueño por la noche (insomnio); 2) somnolencia diurna o cansancio excesivos; 3) conductas inusuales durante el sueño (parasomias), o 4) trastornos del ritmo circadiano relacionados con modificaciones del horario de trabajo y síndrome de retraso de las fases del sueño. La anamnesis cuidadosa de los hábitos del sueño y los reportes de la pareja de sueño del paciente (p. ej., ronquidos intensos, quedar dormido mientras conduce) son la base para el diagnóstico. Los pacientes con somnolencia excesiva deben recibir la recomendación de evitar conducir automóviles hasta que se logre un tratamiento eficaz. Es útil completar un diario de sueño diario-actividades laborales-fármacos por una a dos semanas. Cada día deben registrarse los horarios de trabajo y sueño (que incluyen siestas diurnas o despertares nocturnos) así como el consumo de fármacos y alcohol, incluidas cafeína e hipnóticos. La exploración física puede mostrar vías respiratorias de pequeño calibre, amígdalas aumentadas de tamaño o trastornos médicos o neurológicos que contribuyen a los síntomas. Los registros objetivos en el laboratorio del sueño son necesarios para valorar trastornos específicos como apnea del sueño, movimientos periódicos de las extremidades y narcolepsia.

INSOMNIO

El insomnio es el síntoma de un sueño inadecuado y por lo general se manifiesta como dificultad para iniciar o mantener el sueño. Las personas con insomnio refieren falta de satisfacción con el sueño y que existe afectación de su capacidad para funcionar de manera apropiada. Los individuos afectados a menudo experimentan fatiga, alteración del estado de ánimo, irritabilidad, malestar general y afección cognitiva. El *insomnio crónico* que dura más de tres meses ocurre en casi 10% de los adultos. El *insomnio agudo o de corta duración* afecta a más de 30% de los adultos y a menudo es precipitado por eventos cotidianos que producen estrés. La mayor parte de los casos de insomnio inician en la edad adulta, aunque muchos pacientes pueden tener predisposición y reportan trastornos del sueño que anteceden al insomnio, lo que sugiere que su sueño es más ligero de lo habitual.

Todos los casos de insomnio pueden exacerbarse y perpetuarse por conductas que no favorecen el inicio o el mantenimiento del sueño. Una *higiene inadecuada del sueño* se caracteriza por un patrón de conducta previa al sueño o a un entorno en la habitación o ambas que no favorecen el sueño. Antes de iniciar con fármacos hipnóticos, debe intentarse evitar las actividades que producen estrés antes de ir a la cama por la noche, reservar el ambiente de la recámara para dormir y mantener horarios regulares para despertarse.

Insomnio psicofisiológico

Estos pacientes están preocupados por su incapacidad percibida para dormir adecuadamente durante la noche. Debe ponerse una gran atención a la higiene del sueño y a la corrección de las conductas contraproducentes que ocasionan despertares durante la noche. El tratamiento preferido es la terapia conductual.

Uso de fármacos

La cafeína es la causa farmacológica más común de insomnio, aunque una amplia variedad de sustancias psicoactivas pueden interferir con el sueño; éstos incluyen alcohol y nicotina. Numerosos fármacos, incluido los antidepresivos, estimulantes y glucocorticoides pueden producir insomnio. Puede producirse insomnio de rebote grave por la supresión aguda de hipnóticos, en especial después del uso de benzodiazepinas de acción breve.

Trastornos del movimiento

Los pacientes con *síndrome de piernas inquietas* (RLS) refieren disestesias progresivas profundas en las pantorrillas o pies, asociadas con urgencia irresistible de mover las extremidades afectadas; los síntomas típicamente empeoran por la noche. La deficiencia de hierro y la insuficiencia renal pueden ocasionar RLS secundaria. Casi 30% de los pacientes tienen varios miembros de la familia afectados. El tratamiento es con fármacos dopaminérgicos (pramipexol, 0.25 a 0.5 mg/día a las 7 p.m. o bien, la administración de ropinirol, 0.5 a 4.0 mg/día a las 7 p.m.). Los *movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño* (PLMS) consisten de extensiones estereotipadas del pulgar y dorsiflexión de los pies que ocurren cada 20 a 40 s durante el sueño no REM. Las opciones terapéuticas incluyen fármacos dopaminérgicos.

Otros trastornos neurológicos

Diversos trastornos neurológicos producen trastornos del sueño a través de mecanismos inespecíficos indirectos (p. ej., dolor de cuello o espalda) o alteración de las estructuras del sistema nervioso central que participan en la generación y control del sueño mismo. Los trastornos comunes a considerar incluyen demencia de cualquier causa, *epilepsia, enfermedad de Parkinson* y *migraña*.

Trastornos psiquiátricos

Casi 80% de los pacientes con trastornos mentales refieren trastornos del sueño. El diagnóstico subyacente puede ser depresión, manía y trastorno de ansiedad o esquizofrenia.

Enfermedades

En el *asma*, las variaciones cotidianas en la resistencia en las vías respiratorias ocasionan incremento notable en los síntomas asmáticos durante la noche, en especial durante el sueño. El tratamiento del asma con compuestos con teofilina, agonistas adrenérgicos o glucocorticoides puede ocasionar alteraciones del sueño. Los glucocorticoides inhalados que no alteran el sueño pueden ser una alternativa útil a los fármacos orales. La *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, el dolor por trastornos reumáticos o neuropatía, la *fibrosis quística, hipertiroidismo, menopausia* y *reflujo gastroesofágico* son otras causas.

TRATAMIENTO INSOMNIO

El insomnio primario es un diagnóstico de exclusión.

- El tratamiento de las enfermedades o de los trastornos psiquiátricos que pueden contribuir a los trastornos del sueño debe ser la prioridad.
- Debe ponerse atención a la higiene para mejorar el sueño y evitar conductas contraproducentes antes de ir a la cama por las noches (cuadro 56-1).
- Tratamiento cognitivo-conductual, con énfasis en la comprensión de la naturaleza del sueño normal, de los ritmos circadianos y el uso de tratamiento con luces y la imaginación visual con el fin de bloquear pensamientos intrusivos indeseados.
- La farmacoterapia se reserva para casos donde persisten insomnio después del tratamiento de los factores contribuyentes. Los antihistamínicos son los ingredientes activos principales en la mayor parte de los medicamentos de venta sin receta. Los agonistas de los receptores de benzodiazepinas son eficaces y bien toleradas; las opciones incluyen zaleplón (5 a 20 mg), zolpidem (5 a 10 mg), triazolam (0.125 a 0.25), eszopiclona (1 a 3 mg) y temazepam (15 a 30 mg). Los antidepresivos heterocíclicos como trazodona (25 a 100 mg) a menudo se utilizan por la falta de potencial de abuso y su bajo costo. El uso se limita a periodos cortos para insomnio agudo o para uso intermitente en casos de insomnio crónico.

CUADRO 56-1 Métodos para mejorar la higiene del sueño en pacientes con insomnio

Conductas útiles	Conductas que deben evitarse
Uso de la cama sólo para dormir y para relaciones sexuales • Si no puede dormir en 20 min, salir de la cama y leer o realizar otra actividad relajante con luz suave antes de regresar a la cama.	Evitar conductas que interfieren con la fisiología del sueño, lo que incluye: • Siestas, en especial después de las 3:00 p.m. • Intentar dormir muy temprano • Cafeína después de la comida vespertina
Hacer de la calidad del sueño una prioridad • Ir a la cama y levantarse a la misma hora todos los días. • Asegurar un ambiente que permite el reposo (cama cómoda, recámara silenciosa y oscura)	En las 2 o 3 h previas a ir a la cama, evitar: • Comer abundantemente • Fumar o beber alcohol • Ejercicio intenso
Desarrollar una rutina nocturna consistente. P. ej: • Prepararse para el sueño con 20 a 30 min de relajación (música suave, meditación, yoga, lecturas placenteras) • Tomar un baño con agua tibia	Cuando intente dormir, evitar: • Resolver problemas • Pensar sobre problemas de la vida • Revisar los eventos del día

TRASTORNOS POR SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA

Puede ser difícil la diferenciación entre la somnolencia y el síntoma subjetivo de fatiga. La cuantificación de la somnolencia diurna puede realizarse en un laboratorio del sueño utilizando prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT), la medición diurna repetida de la latencia del sueño bajo condiciones estandarizadas. En el cuadro 56-2 se resume un método para su valoración.

Síndromes de apnea del sueño

La disfunción respiratoria durante el sueño es una causa común de somnolencia diurna excesiva y de alteración del sueño nocturno, lo cual afecta a casi 24% de los varones en edad madura y 9% de las mujeres en edad madura. Los episodios pueden deberse a obstrucción de las vías respiratorias (*apnea obstructiva del sueño*), ausencia de esfuerzo respiratorio (*apnea central del sueño*) o una combinación de estos factores (*apnea del sueño mixta*). La obstrucción se exacerba por obesidad, decúbito dorsal, consumo de sedantes (en especial alcohol), obstrucción nasal e hipotiroidismo. La apnea del sueño es particularmente prevalente en varones con sobrepeso y en individuos de edad avanzada que no se diagnostica en la mayor parte de los individuos afectados. El tratamiento consiste de corrección de los factores antes mencionados, dispositivos de presión positiva en las vías respiratorias, prótesis bucales y en ocasiones de cirugía (cap. 137).

Narcolepsia

Es un trastorno de somnolencia diurna excesiva con un fenómeno de alteración del sueño REM a un estado de insomnio (cataplejía, alucinaciones e hipnogogas y parálisis del sueño). La cataplejía, la pérdida súbita del tono muscular en brazos, piernas o cara es precipitada por estímulos emocionales como la risa o la tristeza. Los síntomas de narcolepsia típicamente inician en el segundo decenio de la vida. La prevalencia es de un caso en cada 2 000 individuos. La narcolepsia tiene bases genéticas; casi todos los casos de narcolepsia con cataplejía son positivos para HLA DQB1*0602. Las neuronas hipotalámicas que contienen el neuropéptido hipocretina (orexina) regulan el ciclo –vigilia y sueño y la pérdida de estas células, tal vez por un trastorno autoinmunitario, es implicado en la narcolepsia. El diagnóstico se establece con estudios del sueño que confirman un periodo de latencia corto del sueño y una rápida transición a sueño REM.

CUADRO 56-2 Valoración de pacientes con somnolencia diurna excesiva

Hallazgos en la anamnesis y exploración física	Valoración diagnóstica	Diagnóstico	Tratamiento
Dificultad para despertar en la mañana, sueño de rebote en los fines de semana y vacaciones con mejoría en la somnolencia	Diario del sueño	Sueño insuficiente	Educación con respecto al sueño y modificaciones conductuales para incrementar la cantidad de sueño
Obesidad, ronquidos, hipertensión	Polisomnografía	Apnea obstructiva del sueño (cap. 137)	Presión positiva continua en las vías respiratorias; cirugía de vías respiratorias altas (p. ej., uvulopalatofaringoplastia); prótesis dentales, pérdida de peso
Cataplejía, alucinaciones hipnogogas, parálisis del sueño	Polisomnografía y prueba múltiple de latencia del sueño	Narcolepsia	Estimulantes (p. ej., modafinilo, metilfenidato); antidepresivos que suprimen el sueño REM (p. ej., venlafaxina); oxibato sódico
Síndrome de piernas inquietas, movimientos de patada durante el sueño	Valoración de las enfermedades predisponentes (p. ej., deficiencia de hierro o insuficiencia renal)	Síndrome de piernas inquietas con o sin movimientos periódicos de las extremidades	Tratamiento de enfermedades predisponentes es posible; agonistas dopaminérgicos (p. ej., pramipexol, ropinirol)
Fármacos sedantes, abstinencia de estimulantes, traumatismo cefálico, inflamación sistémica, enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos, hipotiroidismo, encefalopatía	Anamnesis y exploración física amplias incluida exploración neurológica detallada	Somnolencia por un fármaco o enfermedad	Cambio en los medicamentos, tratamiento de las enfermedades subyacentes, considerar el uso de estimulantes.

TRATAMIENTO NARCOLEPSIA

- La somnolencia se trata con modafinilo (200 a 400 mg/día administrada en dosis única por las mañanas).
- Los estimulantes antiguos, como el metilfenidato (10 a 20 mg c/12 h) o la dextroanfetamina (10 mg c/12 h) son alternativas, sobre todo en pacientes resistentes al tratamiento.
- La cataplejía, alucinaciones hipnogogas y parálisis del sueño responden a la protriptilina, un antidepresivo tricíclico (10 a 40 mg por día) y clomipramina (25 a 50 mg/día) y fluoxetina (10 a 20 mg por las mañanas) y venlafaxina (37.5 a 150 mg por las mañanas). El oxibato sódico

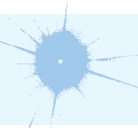
administrado a la cama por las noches y 3 a 4 h más tarde, es eficaz para reducir los episodios diurnos de cataplejía.
- El sueño nocturno adecuado y el uso de siestas cortas son otras medidas preventivas útiles.

TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO DEL SUEÑO

Pueden ocurrir insomnio o hipersomnia en los trastornos del tiempo del sueño más que en la producción del sueño. Tales alteraciones pueden ser 1) orgánicas por déficit en el marcapasos circadiano o en los estímulos exteriores o 2) ambiental, por alteración de la exposición a los estímulos (ciclo de luz/oscuridad). Ejemplo de esto último incluye la alteración del ritmo circadiano (*jet lag*) y el cambio de horario del trabajo. La somnolencia durante el cambio de horario de trabajo puede tratarse con modafinilo (200 mg) o armodafinilo (150 mg) 30 a 60 min antes de iniciar el cambio de horario cada noche y puede tratarse de manera apropiada con exposición a la luz brillante. Los programas de seguridad deben favorecer la educación sobre el sueño y el incremento de la conciencia sobre los riesgos relacionados con el trabajo nocturno.

El *síndrome de fase tardía de sueño-vigilia* se caracteriza por sueño de inicio tardío y periodo de vigilia con estructura por lo demás normal del sueño. La fototerapia con luz brillante en horas de la mañana o el tratamiento con melatonina durante el inicio de la noche pueden ser medidas eficaces.

El *síndrome de fase avanzada de sueño-vigilia* se caracteriza por sueño y despertar de inicio tardío hasta el inicio de la noche con despertares temprano por la mañana. Estos pacientes pueden beneficiarse de fototerapia con luz brillante durante el inicio de la noche. Algunos casos autosómicos dominantes son ocasionados por mutaciones en un gen (*PER2*) que participa en la regulación del ciclo circadiano.



Para una revisión más detallada, véase Czeisler CA, Scammell TE, Saper CB: Trastornos del sueño, cap. 38, p. 184, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

57 Disuria y dolor vesical

DISURIA

La *disuria*, el dolor que ocurre durante la micción, a menudo se percibe como una sensación urente en la uretra y es un síntoma de diversos síndromes que puede diferenciarse por la presencia o ausencia de otros síntomas.

Epidemiología

Casi 50% de las mujeres experimenta disuria en algún momento de su vida; alrededor de 20% reporta haber presentado disuria en el último año. La disuria es menos común entre varones.

Manifestaciones clínicas

Los síndromes que causan disuria difieren entre varones y mujeres.

- En mujeres, la mayor parte de los síndromes de disuria pueden clasificarse como cistitis bacteriana o infecciones de vías urinarias bajas (p. ej., vaginitis, uretritis, infecciones de transmisión sexual [STI]) (**caps. 83** y **144**). La presencia de polaquiuria, urgencia urinaria, dolor suprapúbico, hematuria o combinaciones de estos síntomas típicamente son ocasionados más a menudo por cistitis bacteriana que por infecciones de transmisión sexual.
- En varones, la disuria a menudo se debe a infecciones de transmisión sexual o a afección de la próstata (p. ej., prostatitis bacteriana aguda o crónica) (**caps. 83** y **144**). Además, la disuria y otros síntomas de cistitis pueden ocurrir en casos de hiperplasia prostática benigna significativa que ocasione estasis urinaria con infección bacteriana acompañante.
- En ambos sexos, la disuria puede ser consecuencia de trastornos no infecciosos. Las causas no infecciosas de disuria aguda incluyen cálculos en las vías urinarias bajas, traumatismos y exposición de la uretra a compuestos químicos tópicos. La disuria crónica puede ser atribuible a cánceres de vías urinarias bajas, ciertos fármacos, síndrome de Behçet o síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical (**cap. 144**).

Diagnóstico

En mujeres que se presentan con disuria, la probabilidad de cistitis bacteriana es cercana a 50%. Esta tasa se eleva a más de 90% cuando se satisfacen cuatro criterios: 1) disuria o 2) polaquiuria con o sin 3) secreción vaginal o 4) irritación.

- En mujeres sanas, no embarazadas que satisfacen los criterios antes mencionados puede establecerse el diagnóstico de cistitis bacteriana no complicada; otras mujeres con disuria deben ser valoradas con examen de orina, urocultivo y exploración pélvica.
- Los varones deben ser estudiados con análisis de orina, urocultivo y examen prostático.

Tratamiento

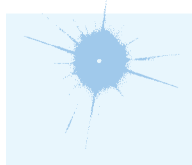
Una vez que se ha identificado la causa de la disuria, debe ofrecerse el tratamiento apropiado, como se menciona en otros capítulos.

DOLOR VESICAL

Los pacientes perciben el dolor como proveniente de la vejiga si se ubica en la región suprapúbica, altera el llenado o vaciamiento vesicales o si se asocia con síntomas urinarios como urgencia y polaquiuria.

- El dolor vesical que ocurre en forma aguda (con duración menor a dos días) es útil para diferenciar una cistitis bacteriana de las infecciones de vías urinarias bajas.

El dolor vesical crónico o recurrente puede acompañarse de cálculos en vías urinarias bajas, cánceres pélvicos, divertículos uretrales, cistitis inducida por radiación o por ciertos fármacos, cistitis tuberculosa, obstrucción del cuello vesical, vejiga neurógena, prolapso urogenital o hiperplasia prostática benigna. El diagnóstico de cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical debe considerarse en pacientes que no padecen alguna de estas enfermedades (**cap. 144**).



Para una revisión más detallada, véase Warren JW: Disuria, dolor vesical y síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical, cap. 60e y Gupta K, Trautner BW: Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis, cap. 162, p. 861, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

58 Faringodinia, otalgia y síntomas de vías respiratorias altas

- Las infecciones de vías respiratorias superiores (URI) constituyen una de las primeras causas de ausentismo laboral o escolar.
- Es difícil distinguir a los pacientes con una infección de vías respiratorias altas viral primaria de los individuos con una bacteriana primaria puesto que los signos y síntomas son iguales.
- Las URI a menudo se tratan con antibióticos aunque las bacterias sólo causan 25% de los casos. La prescripción incorrecta de antibióticos para infecciones de vías respiratorias altas constituye una de las principales causas de resistencia antimicrobiana entre los microorganismos patógenos extrahospitalarios como *Streptococcus pneumoniae.*

URI INESPECÍFICAS

- **Definición:** las URI inespecíficas (el "resfriado común) carecen de características específicas importantes.
- **Etiología:** una gran variedad de virus [p. ej., rinovirus, coronavirus, virus de parainfluenza, de gripe (influenza), adenovirus] producen URI inespecíficas.
- **Manifestaciones clínicas:** se trata de un síndrome catarral agudo, leve, que se resuelve de forma espontánea y se caracteriza por rinorrea, congestión nasal, tos y disfagia
  - Algunas veces se acompaña de disfonía, malestar general, estornudos y fiebre.
  - La duración promedio de los síntomas es de casi una semana (límites de dos a 10 días).
  - Las infecciones bacterianas secundarias complican 0.5 a 2% de los resfriados comunes y se asocian con evolución prolongada, con incremento de la gravedad de la enfermedad o ambos, a menudo con localización de los síntomas y signos. Las secreciones purulentas nasales y faríngeas constituyen factores predictivos deficientes de infección bacteriana.
- **Tratamiento:** por lo general sólo se requiere un tratamiento sintomático (p. ej., con descongestivos, NSAID). No está indicada la administración de antibióticos.

SINUSITIS

- La rinosinusitis es una enfermedad inflamatoria que abarca principalmente los senos maxilares; le siguen, en orden de frecuencia, los etmoidales, frontales y esfenoidales.
- La sinusitis ocasiona millones de consultas en los consultorios de medicina general cada año y constituye el quinto diagnóstico más frecuente por el que se recetan antibióticos.

SINUSITIS AGUDA

- **Definición:** sinusitis de <4 semanas de duración.
- **Etiología:** diversas causas tanto infecciosas como no infecciosas provocan obstrucción de los orificios de los senos con retención de moco.
  - Las causas infecciosas comprenden virus (p. ej., rinovirus, virus de parainfluenza, de gripe) y bacterias [p. ej., *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae* no tipificable y (en niños) *Moraxella catarrhalis*].
    - En pacientes con inmunodepresión, algunas veces es causada por hongos (p. ej., *Rhizopus, Mucor* y en ocasiones *Aspergillus*).

- Los casos hospitalarios a menudo son polimicrobianos y comprenden a *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos.
  – Las causas no infecciosas incluyen rinitis alérgica, barotrauma y contacto con irritantes químicos.
- **Manifestaciones clínicas:** las manifestaciones más frecuentes son secreción nasal, congestión, dolor o presión facial y cefalea.
  – Algunas sinusitis bacterianas se acompañan de odontalgia y halitosis.
  – El dolor se ubica en el seno enfermo y a menudo empeora cuando el paciente se inclina hacia adelante o en decúbito dorsal.
  – La sinusitis frontal avanzada se puede manifestar en forma de "tumor hinchado de Pott": inflamación y edema con fóvea sobre el hueso frontal por un absceso subperióstico comunicante.
  – Algunas de las complicaciones más peligrosas son meningitis, absceso epidural y cerebral.
- **Diagnóstico:** es difícil distinguir por medio de la clínica a la sinusitis viral de la bacteriana pero la viral ocurre con mayor frecuencia.
  – Sólo entre 40 y 50% de los pacientes con síntomas con duración >10 días, secreción nasal purulenta, obstrucción nasal y dolor facial padecen sinusitis bacteriana.
  – Cuando existe la posibilidad de sinusitis micótica, las áreas afectadas deben ser sometidas a biopsia.
  – Con excepción de los casos hospitalarios, no se recomienda realizar una CT o radiografía para la sinusitis aguda. La sinusitis hospitalaria se debe confirmar por medio de una CT de senos paranasales y el material que se obtiene por medio de aspiración se envía para cultivo y pruebas de sensibilidad (de preferencia antes de instituir la antibioticoterapia).

TRATAMIENTO SINUSITIS AGUDA

- La mayoría de los pacientes mejora sin antibióticos.
- Para los individuos con síntomas leves o moderados, el tratamiento se dirige hacia el alivio sintomático y facilitación del drenaje de senos paranasales (p. ej., descongestivos orales y tópicos, lavado nasal con solución salina).
- Los antibióticos deben administrarse a pacientes con enfermedad grave al momento de la presentación y considerar su administración en pacientes que no han mejorado después de 10 días.
  – Véase el cuadro 58-1 para los regímenes recomendados para pacientes adultos.
  – Para pacientes que no responden al tratamiento inicial con antimicrobianos, se solicita valoración por un otorrinolaringólogo sobre posible aspiración, lavado o ambos de los senos paranasales.
- La cirugía constituye una opción en los pacientes con una sinusitis grave, complicaciones intracraneales o sinusitis micótica invasora.

SINUSITIS CRÓNICA

- **Definición:** sinusitis de >12 semanas de duración.
- **Etiología:** por lo general es secundaria a una infección bacteriana o micótica.
- **Sinusitis bacteriana crónica:** la expulsión mucociliar deficiente provoca infecciones recurrentes, en oposición a una sola infección persistente.
  – Estos pacientes exhiben congestión nasal constante y presión en los senos paranasales con periodos de recrudecimiento.
  – La CT de senos paranasales permite definir la magnitud de la sinusitis, detectar algún defecto anatómico u obstrucción de fondo y valorar la respuesta al tratamiento.
  – Es importante obtener muestras de tejidos por medio de endoscopia para histología y cultivo y de esta manera guiar el tratamiento.
  – Se necesitan varios regímenes de antimicrobianos, frecuentemente durante tres a cuatro semanas cada vez. Las medidas complementarias comprenden administración intranasal de glucocorticoides, irrigación de senos paranasales y valoración quirúrgica.

CUADRO 58-1 Guías para el diagnóstico y tratamiento de la sinusitis aguda en adultos

Criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas[a]
Síntomas moderados (p. ej., congestión nasal, secreción purulenta o tos) por más de 10 días *o* Síntomas graves de cualquier duración, lo que incluye hinchazón facial focal/unilateral o dolor dental	*Tratamiento inicial:* Amoxicilina, 500 mg por VO c/8 h; *o* Amoxicilina/clavulanato, 500 mg/125 mg por VO c/8 h u 875/125 mg por VO c/12 h[b] *Alergia a la penicilina:* Doxiciclina, 100 mg por VO c/12 h; *o* Clindamicina, 300 mg por VO c/8 h *Exposición a los antibióticos en los 30 días previos o prevalencia >30% de Streptococcus pneumoniae resistente a la penicilina:* Amoxicilina/clavulanato (liberación extendida), 2000/125 mg por VO c/12 h; *o* Fluoroquinolona con actividad contra el neumococo (p. ej., moxifloxacina, 400 mg por VO c/24 h) *Fracaso terapéutico reciente:* Amoxicilina/clavulanato (liberación extendida, 2000 mg por VO c/12 h; *o* Fluoroquinolona antineumocócica (p. ej., moxifloxacina, 400 mg por VO c/24 h)

[a] La duración del tratamiento suele ser de siete a 10 días (valorando ciclos terapéuticos de cinco días), con vigilancia apropiada. En casos de enfermedad grave puede estar indicado administrar antibióticos IV e incluso la hospitalización.
[b] Aunque la evidencia no es tan fuerte, puede considerarse la administración de amoxicilina/clavulanato para su uso inicial, en particular si existen elevadas tasas locales de resistencia a la penicilina o de producción de betalactamasas.

- **Sinusitis micótica crónica:** enfermedad no invasora en un hospedador inmunocompetente, típicamente por *Aspergillus* y mohos dematiáceos. Son frecuentes las recurrencias.
  - La sinusitis leve e insidiosa por lo general se cura con una cirugía endoscópica y sin antimicóticos.
  - La sinusitis unilateral con un micetoma (bola de hongos) en el seno paranasal se corrige por medio de cirugía y en caso de erosión ósea, con antimicóticos.
  - La sinusitis micótica alérgica observada en pacientes con pólipos nasales y asma, se manifiesta en forma de pansinusitis y la presencia de moco espeso con abundantes eosinófilos y consistencia de mantequilla de cacahuate.

INFECCIONES DEL OÍDO Y MASTOIDES

INFECCIONES DEL OÍDO EXTERNO

En ausencia de adenopatía circunscrita o regional, se descartan diversas causas no infecciosas de inflamación, principalmente traumatismos, mordeduras de insectos y contactos ambientales más que enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus) o vasculitis (p. ej., granulomatosis con poliangeítis).

- *Celulitis auricular:* hipersensibilidad, eritema, edema y calor en el oído externo, principalmente en el lóbulo, después de un traumatismo menor. Se trata con compresas tibias y antibióticos contra *S. aureus* y estreptococos (p. ej., dicloxacilina).

- *Pericondritis:* infección del pericondrio del cartílago auricular secundaria a un traumatismo menor (p. ej., perforación del pabellón auricular). Esta infección es similar a la celulitis auricular pero abarca el lóbulo con menor frecuencia.
  - El tratamiento consta de antibióticos por vía general con actividad contra los microorganismos causales más frecuentes, *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* y típicamente consiste en una penicilina antipseudomona o una resistente a la penicilinasa (p. ej., nafcilina) y una quinolona antipseudomona (p. ej., ciprofloxacino). En algunos casos es necesario recurrir al drenaje quirúrgico; tarda varias semanas en resolverse.
  - Cuando la pericondritis no responde al tratamiento adecuado, es importante descartar alguna causa inflamatoria no infecciosa (p. ej., policondritis recurrente).
- *Otitis externa:* consta de un grupo de enfermedades situadas principalmente en el meato auditivo que son resultado de una combinación de calor y humedad retenida, con descamación y maceración del epitelio del conducto auditivo externo. Su origen es básicamente bacteriano; los microorganismos patógenos más frecuentes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*.
  - *Otitis externa circunscrita aguda:* furunculosis en el tercio externo del conducto auditivo, casi siempre por *S. aureus.* El tratamiento consta de una penicilina antiestafilocócica oral (p. ej., dicloxacilina, cefalexina) con drenaje quirúrgico en caso de formación de un absceso.
  - *Otitis externa difusa aguda* (oído de nadador): infección en un conducto auditivo macerado e irritado causada típicamente por *P. aeruginosa* y caracterizada por dolor intenso, eritema y edema del conducto con secreción blanca grumosa. El tratamiento incluye la limpieza del conducto auditivo para retirar restos celulares y utilizar fármacos tópicos (p. ej., solución salina hipertónica, mezclas de alcohol y ácido acético, preparaciones de antibióticos que combinen neomicina y polimixinas) con o sin glucocorticoides, a fin de reducir la inflamación.
  - *Otitis crónica externa:* dermatitis eritematosa, descamativa, pruriginosa e indolora casi siempre secundaria a la secreción persistente de una otitis media crónica, otras causas de irritación repetida o infecciones crónicas raras como tuberculosis o lepra. El tratamiento consiste en identificar y eliminar la causa; a menudo es difícil obtener una resolución satisfactoria.
  - *Otitis externa maligna o necrosante:* infección lentamente progresiva caracterizada por otorrea purulenta, edema eritematoso del pabellón auricular y el conducto auditivo externo y otalgia intensa desproporcionada a los hallazgos de la exploración física, con tejido de granulación en la pared posteroinferior del conducto, cerca de la unión del hueso con el cartílago.
    - Esta enfermedad peligrosa es más frecuente en los ancianos diabéticos o con inmunodeficiencia y abarca en ocasiones la base del cráneo, meninges, pares craneales y cerebro.
    - El microorganismo causal más frecuente es *P. aeruginosa*, pero también se han publicado otros bacilos gramnegativos, *S. aureus, Staphylococcus epidermidis, Actinomyces* y *Aspergillus*.
    - Es importante obtener una muestra por biopsia del tejido de granulación (o de los tejidos más profundos) para cultivo.
    - El tratamiento consta de antibióticos por vía general durante seis a ocho semanas a base de fármacos contra *Pseudomonas* (p. ej., piperacilina, ceftazidima) con algún aminoglucósido o fluoroquinolona, gotas de antibiótico activas contra *Pseudomonas* combinadas con glucocorticoides como complemento del tratamiento.
    - Recurre hasta en 20% de los casos. En los diabéticos la regulación de la glucemia ayuda al tratamiento y prevención de las recurrencias.

INFECCIONES DEL OÍDO MEDIO

La disfunción de la trompa de Eustaquio, que a menudo acompaña a las URI, provoca inflamación con un transudado estéril. Frecuentemente se acompaña de superinfección viral o bacteriana.

- ***Otitis media aguda:*** típicamente aparece después de una URI viral, que provoca directamente la otitis media viral o predispone a una otitis media bacteriana.

- **Etiología:** *S. pneumoniae* se aísla hasta en 35% de los casos; otras causas frecuentes de otitis media bacteriana son *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis.* Cada vez es más preocupante la presencia de casos producidos por *S. aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina (MRSA). Se han recuperado virus (p. ej., RSV, virus de la gripe, rinovirus, enterovirus) ya sea solos o con bacterias hasta en 40% de los casos.
- **Manifestaciones clínicas:** la membrana timpánica se encuentra inmóvil, eritematosa, abultada o retraída y muchas veces se perfora espontáneamente.
  - Se acompaña de otalgia, otorrea, hipoacusia y fiebre.
  - De manera aislada, el eritema de la membrana timpánica es inespecífico puesto que se observa con frecuencia en la inflamación de la mucosa de las vías respiratorias altas.
- **Tratamiento:** en el cuadro 58-2 se enumeran las indicaciones para administrar antibióticos y los regímenes terapéuticos; la profilaxia antimicrobiana y la cirugía ofrecen muy pocos beneficios para la otitis media aguda recurrente.

- ***Otitis media serosa:*** también conocida como otitis media con derrame, esta enfermedad persiste durante varias semanas (es decir, derrame agudo) o meses (es decir, después de un episodio de otitis media aguda) sin signos de infección y se acompaña de hipoacusia pronunciada del oído afectado.
  - La mayor parte de los casos se resuelve de forma espontánea en un lapso de tres meses sin tratamiento con antibióticos.
  - Los antibióticos o la miringotomía con tubos de timpanostomía se reservan para los pacientes con derrames bilaterales que han persistido cuando menos durante tres meses y se acompañan de hipoacusia bilateral.
- ***Otitis media crónica:*** otorrea purulenta persistente o recurrente con perforación de la membrana timpánica, a menudo acompañada de hipoacusia conductiva.
  - Otitis inactiva, caracterizada por una perforación central de la membrana timpánica que se trata con varios regímenes de gotas tópicas de antibióticos durante los periodos de secreción.
  - La otitis activa forma un colesteatoma que crece y finalmente provoca la erosión del hueso, meningitis y la formación de un absceso cerebral; el tratamiento es quirúrgico.
- ***Mastoiditis:*** acumulación de exudado purulento en las celdillas mastoideas que erosionan al hueso circundante y provoca la formación de cavidades similares a abscesos.
  - Estos pacientes manifiestan dolor, eritema y edema de la apófisis mastoides que provoca desplazamiento del pabellón auricular además de los signos y síntomas de otitis media.
  - Algunas complicaciones raras son formación de un absceso subperióstico, abscesos profundos del cuello y trombosis séptica del seno lateral.
  - Una vez que se obtienen los resultados del cultivo, inicialmente se administran antibióticos empíricos de amplio espectro por vía intravenosa contra *S. pneumoniae, H. influenzae* y *M. catarrhalis*, y se aplican más específicos una vez que se obtiene el resultado del cultivo; la mastoidectomía se reserva para los casos complicados o los pacientes en quienes fracasa el tratamiento médico.

INFECCIONES DE LA FARINGE Y CAVIDAD BUCAL

El síntoma más frecuente es el dolor de garganta y constituye una de las causas más frecuentes de consultas ambulatorias de adultos y niños.

FARINGITIS AGUDA

- **Etiología:** la causa identificable más frecuente son virus respiratorios, pero casi 30% de los casos no es posible identificarla.
  - Virus: los rinovirus y coronavirus causan casi 20 y 5% de los casos, respectivamente; los virus de la gripe y parainfluenza causan enfermedad estacional; HSV, coxsackie, CMV, EBV y VIH constituyen otras causas virales importantes.
  - Bacterias: el estreptococo del grupo A (GAS, *group A Streptococcus*) provoca 5 a 15% de los casos en adultos. *Fusobacterium necrophorum*, la bacteria que causa enfermedad de Lemierre, se identifica cada vez con mayor frecuencia como causa de faringitis en adolescentes y se aísla

CUADRO 58-2 Guías para el diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda

Gravedad de la enfermedad	Criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas
Leve a moderada	>2 años *o* seis meses a dos años sin derrame en el oído medio	Observación simple (diferir el tratamiento con antibióticos por 48 a 72 h y limitar el tratamiento al alivio sintomático)
	<6 meses; *o* Seis meses a dos años con derrame en el oído medio (líquido en el oído medio, evidenciado por disminución de la movilidad de la membrana timpánica, nivel hidroaéreo por debajo de la membrana timpánica, protrusión de la membrana timpánica, otorrea purulenta e inicio agudo de signos y síntomas de inflamación del oído medio, incluida fiebre, otalgia, disminución de la audición, tinnitus, vértigo, membrana timpánica eritematosa; *o* >2 años con enfermedad bilateral, perforación de la membrana timpánica, fiebre elevada, inmunodepresión, vómito	*Tratamiento inicial*[a] Amoxicilina, 80 a 90 mg/kg/d (hasta 2 g) por VO en dosis divididas (dos o tres veces al día); *o* Cefdinir, 14 mg/kg/d por VO en una dosis o en dosis divididas (c/12 h); *o* Cefuroxima, 30 mg/kg/d por VO en dosis divididas (c/12 h); *o* Azitromicina, 10 mg/kg/d por VO, el primer día de tratamiento, seguida por 5 mg/kg/d por VO por cuatro días *Exposición a los antibióticos en los 30 días previos o falla terapéutica reciente*[a,b]: Amoxicilina, 90 mg/kg/d (hasta 2 g) por VO, en dosis divididas (c/12 h) más clavulanato, 6.4 mg/kg/d por VO en dosis divididas (c/12 h); *o* Ceftriaxona, 50 mg/kg por vía IV/IM c/24 h por tres días; *o* Clindamicina, 30-40 mg/kg c/24 h por VO en dosis divididas (c/8 h)
Grave	Como se mencionó antes, con temperatura ≥39°C *u* Otalgia moderada a intensa	*Tratamiento inicial*[a] Amoxicilina, 90 mg/kg c/24 h (hasta 2 g) por VO en dosis divididas (c/12 h) más clavulanato, 6.4 mg/kg c/24 h por VO en dosis divididas (c/12 h); *o* Ceftriaxona, 50 mg/kg por vía IV/IM c/24 h por tres días *Exposición a los antibióticos en los 30 días previos o fracaso terapéutico reciente*[a,b] Ceftriaxona, 50 mg/kg por vía IM/IV c/24 h por tres días; *o* Clindamicina, 30-40 mg/kg c/24 h por VO en dosis divididas (c/8 h); *o* Considerar la timpanocentesis con cultivo

[a] Duración (a menos que se especifique lo contrario): 10 días para pacientes <6 años de edad y para pacientes con enfermedad grave; cinco a siete días (acompañada de observación, sólo en individuos previamente sanos con enfermedad breve) para pacientes ≥6 años.
[b] Incapacidad para mejorar o deterioro clínico después de 48 a 72 h de observación o de tratamiento.
Tomado de: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, 2004.

casi con la misma frecuencia que GAS. Las causas bacterianas poco comunes que deben considerarse en grupos con exposición apropiada incluyen *Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphteriae, Yersinia enterocolitica* y *Treponema pallidum*.

- **Manifestaciones clínicas:** los signos y síntomas específicos en algunas ocasiones sugieren que una causa es más probable que otra.
  - Virus respiratorios: los síntomas no suelen ser pronunciados y se acompañan de coriza sin fiebre, linfadenopatía cervical dolorosa o exudados faríngeos.
  - Virus de la gripe y adenovirus: se manifiestan por faringitis exudativa pronunciada con fiebre, mialgias y, para el caso de los adenovirus, conjuntivitis.
  - HSV: se manifiesta en forma de inflamación faríngea y exudados con vesículas y úlceras en el paladar.
  - Virus coxackie (herpangina): se caracteriza por pequeñas vesículas en el paladar blando y la úvula que forman úlceras blancas poco profundas.
  - EBV y CMV: genera una faringitis exudativa y otros signos de mononucleosis infecciosa.
  - VIH: se acompaña de fiebre, faringitis aguda, mialgias, malestar general y en ocasiones un eritema maculopapular.
  - Estreptococo: el cuadro clínico varía desde una infección leve hasta odinofagia pronunciada, fiebre, calosfríos, dolor abdominal y membrana faríngea hiperémica con hipertrofia y exudados amigdalinos; no provoca coriza.
  - Otras bacterias: a menudo causan faringitis exudativas sin otros datos específicos.
- **Diagnóstico:** la meta principal de las pruebas diagnósticas es identificar los casos de faringitis por GAS.
  - Las pruebas rápidas para detectar el antígeno de GAS ofrecen una especificidad satisfactoria (>90%) pero sensibilidad variable (65 a 90%); no se recomienda realizar cultivos faríngeos sistemáticos en los adultos cuando el resultado de la prueba rápida es negativo.
  - Deben obtenerse muestras para cultivos específicos para otras causas virales y bacterianas, si se sospecha en estos diagnósticos.
  - Si se considera infección por VIH, deben realizarse las pruebas de RNA de VIH.
- **Tratamiento:** se recomienda la antibioticoterapia para infecciones por GAS (penicilina V potásica, 500 mg por VO cada 8 h por tres días; penicilina G benzatínica, 1.2 millones de unidades por vía IM dosis única) para pacientes con resultados positivos en la prueba de detección rápida de antígenos o en los cultivos faríngeos; el tratamiento reduce los síntomas y la duración de la enfermedad y evita el desarrollo de fiebre reumática.
  - La profilaxia a largo plazo con penicilina (penicilina G benzatínica, 1.2 millones de unidades por vía IM cada tres a cuatro semanas o penicilina V potásica, 250 mg por VO c/12 h) está indicada para pacientes en riesgo de fiebre reumática recurrente.
  - El tratamiento sintomático de la faringitis viral suele ser suficiente.
  - El tratamiento antiviral específico (p. ej., oseltamivir, aciclovir) es útil en casos selectos de gripe e infección por HSV.

INFECCIONES BUCALES

Las infecciones por virus de herpes bucolabial y la candidosis bucofaríngea se describen en los capítulos 99 y 106, respectivamente.

INFECCIONES DE LA LARINGE Y EPIGLOTIS

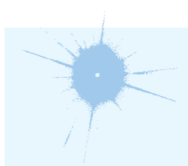
- *Laringitis:* la laringitis aguda es un síndrome frecuente causado por la mayor parte de los virus respiratorios principales y algunas bacterias (p. ej., GAS, *C. diphtheriae* y *M. catarrhalis*). En los países desarrollados son mucho menos frecuentes los casos crónicos de laringitis infecciosa que en los países poco industrializados y son causados por *Mycobacterium tuberculosis,* hongos endémicos (p. ej., *Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides)* y *Cryptococcus*.
  - Estos pacientes manifiestan disfonía, tono de la voz reducido o afonía y coriza.

- El tratamiento de la laringitis aguda consta de humidificación, reposo de la voz y antibióticos, en caso de cultivar GAS. El tratamiento de la laringitis crónica depende del microorganismo patógeno, que casi siempre se identifica por medio de biopsia con cultivo.

- *Epiglotitis:* celulitis aguda y rápidamente progresiva de la epiglotis y las estructuras adyacentes que provocan obstrucción completa (y en ocasiones letal) de las vías respiratorias.
  - La epiglotitis es producida por GAS, *S. pneumoniae, Haemophilus parainfluenzae* y *S. aureus*; actualmente es raro encontrar casos pediátricos por *H. influenzae* tipo b gracias a las vacunas.
  - Los síntomas incluyen fiebre, faringitis pronunciada y toxicidad generalizada y los pacientes a menudo babean cuando se inclinan hacia delante. La exploración física revela dificultad respiratoria, estridor inspiratorio y retracciones de la pared torácica.
  - En la sala de exploración no se debe intentar la observación directa (es decir, con un abatelenguas) por el riesgo de obstrucción completa de la vías respiratorias. Se puede recurrir a la laringoscopia directa con fibra óptica en un ambiente controlado (p. ej., en un quirófano) para el diagnóstico, obtención de muestras para cultivo e instalación de una cánula endotraqueal.
  - La meta principal del tratamiento es proteger las vías respiratorias. Una vez que se obtienen muestras de sangre y exudado de la epiglotis para cultivo, se administran antibióticos intravenosos activos contra *H. influenzae* (p. ej., ampicilina/sulbactam o alguna cefalosporina de segunda o tercera generación) por siete a 10 días.

INFECCIONES DE LAS ESTRUCTURAS PROFUNDAS DEL CUELLO

Estas infecciones, que comprenden a la angina de Ludwig, el síndrome de Lemierre y el absceso retrofaríngeo, se describen en el **capítulo 92**.



Para una revisión más detallada, véase Rubin MA, Ford LC, Gonzales R: Faringitis, otalgia y síntomas de la porción superior de las vías respiratorias, cap. 44, p. 225, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

59 Exploración general de la piel

Como la valoración dermatológica depende mucho de la apariencia objetiva cutánea, la exploración física a menudo se realiza antes de hacer la anamnesis completa a los pacientes que se presentan con un problema de la piel. Por lo general, puede establecerse el diagnóstico diferencial con base en la exploración minuciosa con descripciones precisas de las lesiones cutáneas, y precisarse con los datos pertinentes de la anamnesis. Luego se usan las pruebas de laboratorio o los procedimientos diagnósticos, cuando es apropiado, para aclarar el diagnóstico.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración de la piel debe hacerse en una habitación bien iluminada, con el paciente descubierto del todo. El equipo auxiliar útil incluye una lupa de mano y una linterna de bolsillo que brinde iluminación periférica a las lesiones. La exploración ideal incluye valoración de la piel, el pelo, las uñas y las mucosas; a menudo se inicia con una valoración de toda la piel vista a distancia, que luego se reduce para centrarse en las lesiones individuales.

DISTRIBUCIÓN

Como se ilustra en la figura 59-1, la distribución de las lesiones cutáneas puede aportar indicios valiosos para la identificación del trastorno: generalizada (enfermedades sistémicas); expuestas al sol (lupus eritematoso sistémico [SLE], fotoalérgico, fototóxico, erupción polimorfa por la luz, porfiria cutánea tardía); por dermatomas (herpes zoster); en superficies extensoras (codos y rodillas en la psoriasis); superficies flexoras (antecubital y fosa poplítea en dermatitis atópica).

DISPOSICIÓN Y FORMA

Permite describir las lesiones individuales y múltiples: *lineal* (dermatitis por contacto, como por hiedra venenosa); *lesión anular*: “con forma de anillo” (eritema crónico migratorio, eritema anular centrífugo, tiña del cuerpo); *lesión en iris o diana:* dos o tres círculos concéntricos con tonalidad diferente (eritema multiforme); *numulares*: “con forma de moneda” (eccema numular); *morbiliforme*: “parecido a sarampión” con pequeñas pápulas que confluyen en formas inusuales (sarampión, erupción farmacológica); *herpetiforme*: vesículas, pápulas o erosiones agrupadas (herpes simple).

LESIONES PRIMARIAS

Cambios cutáneos que son resultado directo del proceso patológico (cuadro 59-1).

LESIONES SECUNDARIAS

Cambios en el área de patología primaria a menudo causados por fenómenos secundarios, como rascado, infección agregada, hemorragia (cuadro 59-2).

OTROS TÉRMINOS DESCRIPTIVOS

Color, como violáceo, eritematoso; características físicas, como tibio, sensible, nitidez del borde, contorno de la superficie: superficie plana, pedunculada (con tallo), verrugosa (como verruga), umbilicada (con una depresión central).

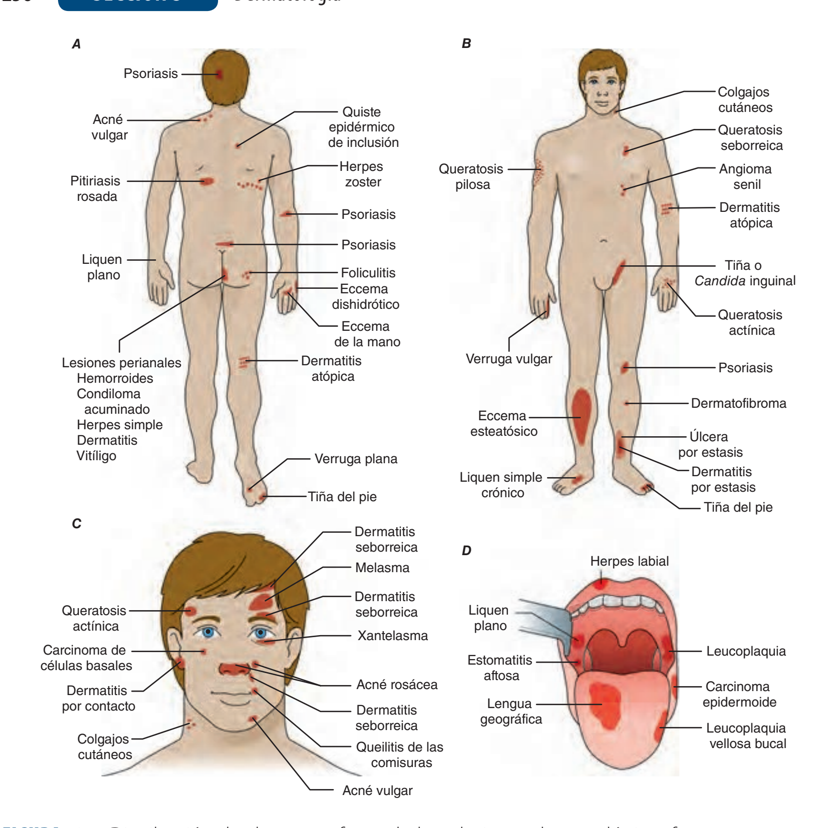


FIGURA 59-1 Distribución de algunas enfermedades y lesiones dermatológicas frecuentes.

ANAMNESIS

Ésta debe ser completa, con atención especial en los puntos siguientes:

1. Evolución de las lesiones: sitio de inicio, manera en que progresó o se diseminó la erupción, duración, periodos de resolución o mejoría en erupciones crónicas
2. Síntomas relacionados con la erupción: prurito, ardor, dolor, entumecimiento; qué alivia los síntomas; hora del día en que los síntomas son más intensos
3. Medicamentos actuales o recientes, tanto por prescripción como disponibles en mostrador
4. Síntomas sistémicos relacionados (p. ej., malestar, fatiga, artralgias)
5. Enfermedades vigentes o previas
6. Antecedente de alergias
7. Presencia de fotosensibilidad
8. Revisión por sistemas
9. Antecedentes familiares
10. Antecedentes sociales, sexuales o de viajes

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARIOS

BIOPSIA CUTÁNEA

Procedimiento quirúrgico menor. Es muy importante la elección del sitio.

CUADRO 59-1	Descripción de lesiones cutáneas primarias

Mácula: lesión plana y coloreada, con diámetro <2 cm, no elevada sobre la superficie de la piel circundante. Una "peca" o efélide es el prototipo de la mácula pigmentada.

Parche: una lesión plana grande (>2 cm) con un color distinto al de la piel circundante. Difiere de la mácula sólo en su tamaño.

Pápula: lesión pequeña y sólida, <0.5 cm de diámetro, elevada sobre la superficie de la piel circundante y, por tanto, palpable (p. ej., un comedón cerrado, o punto blanco, en el acné).

Nódulo: una lesión firme más grande (0.5 a 5.0 cm) elevada sobre la superficie de la piel circundante. Difiere de la pápula sólo en su tamaño (p. ej., un nevo nevomelanocítico dérmico).

Tumor: un crecimiento sólido y elevado con diámetro >5 cm.

Placa: una lesión grande (>1 cm), elevada y con superficie plana; puede tener bordes distintivos (p. ej., psoriasis) o perderse poco a poco con la piel circundante (p. ej., dermatitis eccematosa).

Vesícula: una pequeña lesión llena de líquido, <0.5 cm de diámetro, elevada sobre el plano de la piel circundante. A menudo el líquido es visible y las lesiones son traslúcidas [p. ej., vesículas en la dermatitis alérgica por contacto por *Toxicodendron* (zumaque venenoso)].

Pústula: una vesícula llena de leucocitos. Nota: la presencia de pústulas no siempre implica la existencia de una infección.

Ampolla: una lesión elevada, llena de líquido, traslúcida >0.5 cm de diámetro.

Roncha: una pápula o placa elevada, eritematosa y edematosa, que casi siempre representa vasodilatación y aumento en la permeabilidad vascular transitorias.

Telangiectasia: un vaso sanguíneo superficial dilatado.

PREPARACIÓN CON HIDRÓXIDO DE POTASIO

Útil para la detección de dermatofitos o levaduras. Se obtiene una escama del borde de avance de una lesión descamativa mediante un raspado suave con el borde de un portaobjetos o una hoja de bisturí. En las lesiones ungueales, lo mejor es cortar la uña y raspar el detrito subungueal. Se agrega una gota de hidróxido de potasio al 10 o 20% al portaobjetos y se coloca el cubreobjetos. La lami-

CUADRO 59-2	Descripción de lesiones cutáneas secundarias

Liquenización: engrosamiento distintivo de la piel que se caracteriza por acentuación de los pliegues cutáneos.

Escama: acumulación excesiva de estrato córneo.

Costra: exudado seco de líquidos corporales que puede ser amarillo (costra serosa) o rojo (costra hemorrágica).

Erosión: pérdida de la epidermis sin pérdida relacionada de dermis.

Úlcera: pérdida de la epidermis y al menos una parte de la dermis subyacente.

Excoriación: erosiones lineales, angulares que pueden estar cubiertas por costra y se deben al rascado.

Atrofia: pérdida adquirida de sustancia. En la piel, puede verse como una depresión con la epidermis intacta (o sea, pérdida de tejido dérmico o subcutáneo), o como sitios de lesiones brillantes, delicadas, arrugadas (atrofia epidérmica).

Cicatriz: cambio en la piel secundaria a traumatismo o inflamación. Es posible que el sitio esté eritematoso, hipopigmentado o hiperpigmentado, según su edad o naturaleza. Los sitios con pelo pueden caracterizarse por destrucción de los folículos pilosos.

nilla puede calentarse un poco y examinarse al microscopio. Con esta técnica se identifican hifas en las infecciones por dermatofitos; seudohifas y levaduras en gemación en las infecciones por *Candida*, y formas de levaduras en "espagueti con albóndigas" en la tiña versicolor.

PREPARACIÓN DE TZANCK

Permite confirmar la presencia de virus herpes (herpes simple o herpes zoster). La lesión óptima para obtener la muestra es una vesícula temprana. La lesión se descubre con cuidado con una hoja de bisturí no. 15 y se raspa con suavidad la base de la vesícula con la curvatura de la hoja (la hoja debe mantenerse perpendicular a la superficie cutánea para prevenir una laceración). El material de raspado se transfiere a un portaobjetos y se tiñe con técnica de Wright o Giemsa. Una preparación positiva presenta múltiples células multinucleadas gigantes. Deben realizarse cultivo o prueba de inmunofluorescencia para identificar el virus específico.

DIASCOPIA

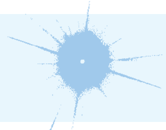
Permite valorar si una lesión se blanquea con la presión. Se presiona una lente de aumento o portaobjetos sobre la lesión y se observan los cambios en la vascularidad. Por ejemplo, los hemangiomas casi siempre se blanquean; las lesiones purpúricas, no.

EXAMEN CON LUZ DE WOOD

Útil en la detección de infecciones bacterianas o micóticas y para acentuar características de algunas lesiones cutáneas.

PRUEBAS DE PARCHE

Para documentar la sensibilidad cutánea a antígenos específicos.



Para una revisión más detallada, véase Lawley TJ, Yancey KB: Valoración del paciente con trastornos cutáneos, cap. 70, p. 339, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

60 Trastornos cutáneos frecuentes

TRASTORNOS PAPULOESCAMOSOS

Trastornos que se manifiestan con pápulas y escamas.

PSORIASIS

Enfermedad crónica y recurrente. La lesión clásica es una placa eritematosa bien delimitada con escamas superficiales blancas-plateadas. La distribución incluye superficies extensoras (rodillas, codos y glúteos); también puede afectar las palmas y piel cabelluda (sobre todo el borde anterior de la piel cabelluda). Los hallazgos relacionados incluyen artritis psoriásica (cap. 161) y cambios ungueales (onicólisis, hoyuelos o engrosamiento de la placa ungueal con acumulación de detritos subungueales).

TRATAMIENTO PSORIASIS

Mantener la hidratación cutánea; glucocorticoides tópicos; análogo tópico de vitamina D (calcipotriol) y retinoide (tazaroteno); luz ultravioleta (PUVA cuando la UV se usa combinada con psoralenos); en caso de enfermedad grave, metotrexato o ciclosporina; también puede administrarse acitretina, pero es teratógeno. El ustekinumab (anticuerpo monoclonal que antagoniza a IL-12 e IL-23) o el apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4) se consideran para el tratamiento de la psoriasis crónica en placa, moderada a grave. El etanercept (una proteína de fusión dimérica: receptor de TNF/Fc de IgG1 humana), el infliximab y el adalimumab (anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNF) están aprobados para psoriaris y artritis psoriática.

PITIRIASIS ROSADA

Trastorno que se resuelve en forma espontánea y dura de tres a ocho semanas. Al principio hay un solo parche anular, color salmón, de 2 a 6 cm (parche heraldo) con un anillo de descamación periférica. Luego de días o semanas aparece una erupción generalizada que afecta el tronco y la parte proximal de las extremidades. Las lesiones individuales son similares, pero más pequeñas que el parche heraldo y se disponen en forma simétrica, con el eje longitudinal de cada lesión individual en el sentido de las líneas naturales de la piel. La apariencia puede ser similar a la sífilis secundaria.

TRATAMIENTO PITIRIASIS ROSADA

El trastorno se resuelve en forma espontánea, por lo que el tratamiento se dirige a los síntomas; antihistamínicos orales para el prurito; glucocorticoides tópicos; fototerapia con UV-B en algunos casos.

LIQUEN PLANO

Trastorno de causa desconocida; puede aparecer después de la administración de ciertos fármacos y en la enfermedad crónica injerto contra hospedador, hepatitis C; las lesiones son pruriginosas, poligonales, con superficie plana y violáceas. La evolución es variable, pero la mayoría de los pacientes tiene remisión espontánea seis a 24 meses después del inicio de la enfermedad.

TRATAMIENTO LIQUEN PLANO

Glucocorticoides tópicos.

TRASTORNOS ECCEMATOSOS

ECCEMA

El eccema, o dermatitis, es un patrón de reacción que se presenta con datos clínicos e histológicos variables; es la expresión final común de varios trastornos.

DERMATITIS ATÓPICA

Un aspecto de la tríada atópica de la fiebre del heno, el asma y el eccema. Por lo general es una dermatitis eccematosa intermitente, crónica, muy pruriginosa con parches eritematosos escamosos, formación de vesículas, costras y fisuras. Las lesiones aparecen más a menudo en sitios de flexión, con afectación marcada de las fosas antecubital y poplítea; en los casos graves hay eritrodermia generalizada.

TRATAMIENTO ECCEMA Y LA DERMATITIS ATÓPICA

Evitar irritantes; procurar la hidratación cutánea; administrar glucocorticoides tópicos; tratar las lesiones infectadas [a menudo con *Staphylococcus aureus* (SA) hay que tener en cuenta las

cepas resistentes a la meticilina extrahospitalarias (CA-MRSA)]. Glucocorticoides sistémicos sólo en caso de exacerbaciones graves que no responden al tratamiento tópico conservador. Los inhibidores tópicos de la calcineurina se han utilizado para enfermedad grave, pero pueden causar toxicidad.

DERMATITIS ALÉRGICA POR CONTACTO

Una reacción de hipersensibilidad tardía que surge después de la exposición cutánea a una sustancia antigénica. Las lesiones aparecen en un sitio de contacto; son vesiculares, húmedas, costrosas; es frecuente la disposición linear de las vesículas. Los alergenos más frecuentes son resina de plantas del género *Toxicodendron* (hiedra venenosa, zumaque venenoso), níquel, caucho y cosméticos.

TRATAMIENTO DERMATITIS ALÉRGICA POR CONTACTO

Evitar el agente sensibilizante; administrar glucocorticoides tópicos; considerar glucocorticoides sistémicos por dos a tres semanas en caso de enfermedad diseminada.

DERMATITIS POR CONTACTO CON IRRITANTE

Inflamación de la piel por lesión directa con un agente exógeno. El área de afectación más frecuente son las manos, donde la dermatitis inicia o se agrava con la exposición crónica al agua y detergentes. Las manifestaciones incluyen sequedad cutánea, agrietamiento, eritema, edema.

TRATAMIENTO DERMATITIS POR CONTACTO CON IRRITANTE

Evitar los irritantes; usar barreras (guantes protectores); administrar glucocorticoides tópicos; tratar la infección secundaria por bacterias o dermatofitos.

DERMATITIS SEBORREICA

Un proceso crónico no infeccioso caracterizado por parches eritematosos con escamas amarillentas grasosas. Las lesiones casi siempre se encuentran en el cuero cabelludo, las cejas, los pliegues nasolabiales, las axilas, la parte central del tórax y el área auricular posterior.

TRATAMIENTO DERMATITIS SEBORREICA

Glucocorticoides tópicos sin flúor; champú que contenga alquitrán de carbón, ácido salicílico o sulfuro de selenio.

INFECCIONES

IMPÉTIGO

Una infección superficial de la piel causada por *S. aureus* o estreptococos hemolíticos β del grupo A. La lesión primaria es una pústula superficial que se rompe y forma una costra "melisérica". Las ampollas tensas se relacionan con infecciones por *S. aureus* (impétigo ampollar). Las lesiones pueden aparecer en cualquier parte, pero a menudo afectan la cara. El impétigo y la *furunculosis* (nódulo eritematoso doloroso, o divieso) han adquirido más importancia porque la incidencia de CA-MRSA va en aumento.

TRATAMIENTO IMPÉTIGO

Debridación suave de las costras adherentes con aplicaciones húmedas y antibióticos tópicos; antibióticos orales adecuados según el patógeno.

ERISIPELA

Celulitis superficial, más frecuente en la cara, caracterizada por una placa de color rojo brillante, bien delimitada, muy dolorosa. Por la localización superficial de la infección y el edema acompañante, es probable que la superficie de la placa tenga apariencia de "piel de naranja". Casi siempre se debe a la infección con estreptococos β hemolíticos del grupo A y ocurre en sitios de traumatismo o con otras interrupciones de la piel.

TRATAMIENTO ERISIPELA

Antibióticos adecuados según el patógeno.

HERPES SIMPLE (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 99)

Erupción recurrente caracterizada por vesículas agrupadas en una base eritematosa que progresan a erosiones; muchas veces se agrega una infección secundaria con estafilococos o estreptococos. Con frecuencia las infecciones afectan superficies mucocutáneas alrededor de la cavidad bucal, genitales o ano. También puede causar enfermedad visceral grave, como esofagitis, neumonitis, encefalitis e infección diseminada por herpes simple. La preparación de Tzanck de una vesícula temprana descubierta revela células gigantes multinucleadas. Se confirma por la detección de virus, antígenos virales o DNA viral en muestras obtenidas por raspado de las lesiones.

TRATAMIENTO HERPES SIMPLE

El tratamiento difiere según las manifestaciones y el nivel de respuesta inmunitaria (cap. 99); antibióticos adecuados para infecciones secundarias, según el patógeno.

HERPES ZOSTER (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 99)

Erupción de vesículas agrupadas sobre una base eritematosa, casi siempre limitada a un solo dermatoma ("zona"); también puede haber lesiones diseminadas, sobre todo en pacientes con mala respuesta inmunitaria. La preparación de Tzanck revela células gigantes multinucleadas; es indistinguible del herpes simple, salvo en cultivo. La detección de DNA de virus de varicela-zoster por PCR es una prueba confirmatoria, pero su disponibilidad es limitada. Puede haber neuralgia posherpética que dura meses o años, sobre todo en el anciano.

TRATAMIENTO HERPES ZOSTER

Difiere según las manifestaciones clínicas y el nivel de respuesta inmunitaria (cap. 99).

INFECCIÓN POR DERMATOFITOS

Los hongos cutáneos pueden afectar cualquier parte del cuerpo por la infección del estrato córneo, la placa ungueal o el pelo. La apariencia varía desde descamación leve hasta dermatitis inflamatoria florida. Los sitios frecuentes de infección incluyen los pies (tiña del pie), las uñas (tiña ungueal), la ingle (tiña inguinal) o el cuero cabelludo (tiña de la cabeza). La lesión clásica de la tiña del cuerpo ("tiña") es un parche papuloescamoso eritematoso, muchas veces con zona central clara y descama-

ción en el borde periférico de avance. A menudo se ven las hifas en la preparación con KOH, aunque la tiña de la cabeza y la tiña del cuerpo a veces requieren cultivo o biopsia.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR DERMATOFITOS

Depende del sitio afectado y del tipo de infección. Los imidazoles, los triazoles y las alilaminas tópicos pueden ser eficaces. También lo son la haloprogina, el ácido undecilénico, la ciclopiroxolamina y el tolnaftato, pero la nistatina no tiene actividad contra los dermatofitos. Si se requiere tratamiento sistémico, se administra griseofulvina, 500 mg al día. El itraconazol o la terbinafina pueden ser eficaces en las infecciones ungueales.

CANDIDOSIS

Infección micótica causada por un grupo de levaduras relacionadas. Las manifestaciones suelen circunscribirse a la piel, aunque en ocasiones excepcionales son sistémicas y ponen en peligro la vida. Los factores predisponentes incluyen diabetes mellitus, deficiencias inmunitarias celulares y VIH (cap. 105). Los sitios frecuentes incluyen la cavidad bucal, las áreas maceradas con humedad crónica, la zona periungueal y las áreas intertriginosas. Se diagnostica con base en el cuadro clínico y la demostración de levaduras en la preparación con KOH o cultivo.

TRATAMIENTO CANDIDOSIS

(Véase también el cap. 106) Eliminación de factores predisponentes; nistatina o azoles tópicos; el tratamiento sistémico se reserva para pacientes con mala respuesta inmunitaria, que no responden al tratamiento o con enfermedad recurrente; la candidosis vulvovaginal a veces responde a una dosis única de 150 mg de fluconazol.

VERRUGAS

Neoplasias cutáneas causadas por virus del papiloma humano (HPV). Casi siempre son lesiones en forma de domo, con superficie filamentosa irregular. Hay propensión a afectar la cara, los brazos y las piernas; a menudo se diseminan con el afeitado. Los HPV también causan lesiones genitales o perianales y participan en el desarrollo del cáncer cervicouterino y de genitales externos en las mujeres (cap. 83).

TRATAMIENTO VERRUGAS

Crioterapia con nitrógeno líquido, queratolíticos (ácido salicílico). Para verrugas genitales, la aplicación de solución de podofilina es eficaz, pero puede causar reacciones locales intensas; también se ha usado imiquimod tópico. La vacuna contra HPV reduce la incidencia de carcinoma anogenital y cervicouterino.

ACNÉ

ACNÉ VULGAR

Casi siempre es un trastorno que se resuelve en forma espontánea y afecta a los adolescentes y adultos jóvenes. Los comedones (pequeño quiste formado en el folículo piloso) son la marca clínica distintiva; a menudo se acompaña de pápulas, pústulas o nódulos inflamatorios; en los casos graves deja cicatrices.

TRATAMIENTO ACNÉ VULGAR

Limpieza cuidadosa y eliminación de aceites; tetraciclina o eritromicina oral; antibacterianos tópicos (p. ej., peróxido de benzoílo), ácido retinoico tópico. Isotretinoína sistémica sólo para

el acné noduloquístico grave que no responde (riesgo de efectos adversos graves, incluido efecto teratógeno y posible relación con depresión).

ACNÉ ROSÁCEA

Trastorno inflamatorio que afecta sobre todo la parte central de la cara y rara vez afecta a personas <30 años de edad. Tendencia a rubor exagerado, con superposición final de pápulas, pústulas y telangiectasias. Puede causar rinofima y problemas oculares.

TRATAMIENTO ACNÉ ROSÁCEA

Es útil el tratamiento con tetraciclina, 250 a 500 mg VO c/12 h; doxiciclina, 100 mg c/12 h, minociclina, 50 a 100 mg c/12 h, metronidazol tópico y glucocorticoides tópicos no fluorados.

TRASTORNOS VASCULARES

ERITEMA NODOSO

Paniculitis septal caracterizada por lesiones nodulares subcutáneas eritematosas, tibias y sensibles, casi siempre sobre la cara tibial anterior. Por lo general, las lesiones están al nivel de la superficie cutánea, pero están induradas y tienen la apariencia de una equimosis eritematosa o violácea. Por lo general, las lesiones se resuelven en forma espontánea en tres a seis semanas sin dejar cicatriz. Se ve a menudo en sarcoidosis, en la administración de ciertos fármacos (sobre todo sulfonamidas, anticonceptivos orales y estrógenos), así como en una gran variedad de infecciones, incluidas estreptocócicas y tuberculosa; también puede ser idiopático.

TRATAMIENTO ERITEMA NODOSO

Identificación y tratamiento o eliminación de la causa subyacente. Antiinflamatorios no esteroideos para lesiones graves o recurrentes; los glucocorticoides sistémicos son eficaces, pero peligrosos si no se aprecia la infección subyacente.

ERITEMA MULTIFORME

Un patrón de reacción cutánea que consiste en diversas lesiones, pero más a menudo pápulas y ampollas eritematosas. La lesión en “diana” o en “iris” es característica y consiste en círculos concéntricos de eritema y piel de color normal, muchas veces con una vesícula o ampolla central.

La distribución típica de las lesiones es acral, sobre todo en palmas y plantas. Las tres causas más frecuentes son reacción farmacológica (sobre todo penicilinas y sulfonamidas) o infección concurrente por herpes o *Mycoplasma*. En casos excepcionales afecta las superficies mucosas y los órganos internos (eritema multiforme mayor o síndrome de Stevens-Johnson).

TRATAMIENTO ERITEMA MULTIFORME

Debe buscarse el agente causante y eliminarlo, si se trata de un fármaco. En casos leves circunscritos a la piel, sólo se requiere tratamiento sintomático (antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos). Para el síndrome de Stevens-Johnson, a veces se usan glucocorticoides sistémicos, pero son causa de controversia; es indispensable prevenir la infección secundaria y mantener la nutrición y el equilibrio hidroelectrolítico.

URTICARIA

Un trastorno frecuente, puede ser agudo o crónico; se caracteriza por placas evanescentes (las lesiones individuales duran <24 h), pruriginosas, edematosas, rosas a eritematosas con un halo blanquecino alrededor del margen de las lesiones individuales. El tamaño de las lesiones varía desde pápulas hasta lesiones gigantes confluentes (10 a 20 cm de diámetro). A menudo se deben a fármacos, infección sistémica o alimentos (sobre todo mariscos). Si las lesiones individuales duran más de 24 h, hay que pensar en el diagnóstico de vasculitis urticarial.

TRATAMIENTO URTICARIA

Véase capítulo 156.

VASCULITIS

La púrpura palpable (lesiones elevadas que no se blanquean) es la marca distintiva de la vasculitis. Otras lesiones incluyen petequias (sobre todo lesiones tempranas), necrosis con ulceración, ampollas y lesiones urticariales (vasculitis urticarial). Por lo general, las lesiones son más prominentes en las extremidades inferiores. Se asocia a infecciones, enfermedades autoinmunitarias, vasculitis sistémicas primarias, tumores malignos, hepatitis B y C, fármacos (sobre todo tiazidas) y enfermedad intestinal inflamatoria. Puede manifestarse como vasculitis idiopática de predominio cutáneo.

TRATAMIENTO VASCULITIS

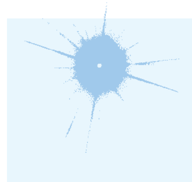
Difiere según la causa. Hay que identificar y tratar o eliminar una causa exógena o enfermedad subyacente. Si forma parte de una vasculitis sistémica, se trata con base en las manifestaciones que pongan en riesgo órganos mayores (cap. 159). Debe evitarse el tratamiento inmunosupresor en la vasculitis idiopática con predominio cutáneo, ya que esta enfermedad a menudo no responde y raras veces causa disfunción orgánica irreversible.

REACCIONES FARMACOLÓGICAS CUTÁNEAS

Las reacciones cutáneas están entre las toxicidades farmacológicas más frecuentes. Su gravedad y manifestaciones son muy variadas e incluyen urticaria, fotosensibilidad, eritema multiforme, reacciones farmacológicas fijas, eritema nodoso, vasculitis, reacciones liquenoides, reacciones farmacológicas ampollares, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica. Por lo general, el diagnóstico se establece con base en la apariencia y el interrogatorio cuidadoso sobre medicamentos.

TRATAMIENTO REACCIONES FARMACOLÓGICAS CUTÁNEAS

Suspensión del medicamento. El tratamiento se basa en la naturaleza y gravedad de las alteraciones cutáneas.



Para una revisión más detallada, Lawley LP, McCall CO, Lawley TJ: Valoración del paciente con trastornos cutáneos, acné y otros trastornos cutáneos, cap. 71, p. 344; Shinkai K, Stern RS, Wintroub BU: Reacciones farmacológicas cutáneas, cap. 74, p. 377; y Bolognia JL, Braverman IM: Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas, cap. 72, p. 353, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

61 Examen de frotis sanguíneos y médula ósea

FROTIS SANGUÍNEOS

MORFOLOGÍA DE LOS ERITROCITOS

- Normal: 7.5 μm de diámetro. Apenas el tamaño del núcleo de un linfocito pequeño.
- *Reticulocitos* (tinción de Wright): grandes, de color azul grisáceo combinado con rosa (policromasia).
- *Anisocitosis*: variación en el tamaño de los eritrocitos; las células grandes implican retraso en la síntesis del DNA en los precursores eritroides causado por deficiencia de folato de vitamina B_{12}, o por efecto farmacológico; las células pequeñas indican un defecto en la síntesis de hemoglobina causado por deficiencia de hierro o anormalidad en los genes de la hemoglobina. El ancho de distribución de los eritrocitos (RDW) realizado por métodos automatizados es una medición de la anisocitosis.
- *Poiquilocitosis*: eritrocitos de formas anormales; son ejemplos los siguientes:

1. *Acantocitos* (células en espuela): con espículas irregulares; presentes en la abetalipoproteinemia, hepatopatía grave, y rara vez en la anorexia nerviosa.
2. *Equinocitos* (células espinosas): forma regular, proyecciones espinosas con distribución regular; se observan en la uremia, y en la pérdida del volumen eritrocítico.
3. *Eliptocitos*: células elípticas, eliptocitosis hereditaria.
4. *Esquistocitos*: células fragmentadas de diversos tamaños y formas: anemia microangiopática o macroangiopática.
5. *Drepanocitos*: células alargadas, en media luna; en la anemia drepanocítica.
6. *Esferocitos*: pequeñas células hipocrómicas que carecen de la palidez central normal; en la esferocitosis hereditaria, hemólisis extravascular; a saber, anemia hemolítica autoinmunitaria, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
7. *Dianocitos*: tinción del centro y el borde externo con un anillo intermedio pálido; en hepatopatías, talasemia, enfermedades por hemoglobina C y drepanocítica C.
8. *Células en gota:* mielofibrosis, otros procesos infiltrativos de la médula ósea (p. ej., carcinoma).
9. *Pilas de monedas*: alineación de eritrocitos en pilas; puede ser un artefacto o resultado de paraproteinemia (mieloma múltiple, macroglobulinemia).

INCLUSIONES ERITROCÍTICAS

- *Cuerpos de Howell-Jolly*: inclusión citoplásmica basofílica de 1 μm de diámetro que representa un fragmento nuclear residual, casi siempre es único; se observa en pacientes asplénicos.
- *Punteado basofílico:* múltiples inclusiones citoplásmicas basofílicas punteadas formadas por mitocondrias y ribosomas precipitados: intoxicación por plomo, talasemia, mielofibrosis.
- *Cuerpos de Pappenheimer (hierro):* gránulos que contienen hierro, casi siempre formados por mitocondrias y ribosomas, se parecen al punteado basofílico, pero también se tiñen con azul de Prusia; en la intoxicación por plomo, y en anemias sideroblásticas.
- *Cuerpos de Heinz:* inclusiones esféricas de hemoglobina precipitada que sólo se observan con tinciones supravitales, como la violeta cristal. Se observan en la deficiencia de G6PD (después de estrés oxidante, infección o ciertos fármacos), y variantes inestables de la hemoglobina.
- *Parásitos:* inclusiones citoplásmicas características; en el paludismo y babesiosis.

INCLUSIONES LEUCOCÍTICAS Y ANOMALÍAS EN EL CONTORNO NUCLEAR

- *Granulaciones tóxicas:* gránulos citoplásmicos oscuros; en infección bacteriana.
- *Cuerpos de Döhle:* inclusiones citoplásmicas ovaladas azules de 1 a 2 μm; en infección bacteriana, anomalía de Chédiak-Higashi.
- *Bastones de Auer:* inclusiones citoplásmicas parecidas a bastones, eosinofílicas; en algunos casos de leucemia mieloide aguda.
- *Hipersegmentación:* los núcleos de los neutrófilos contienen más de los dos a cuatro lóbulos habituales; por lo general, más de 5% tienen cinco lóbulos o más; o bien, una sola célula con siete lóbulos es suficiente para establecer el diagnóstico; a saber, deficiencia de folato o vitamina B_{12}, causas farmacológicas.
- *Hiposegmentación:* los núcleos de los neutrófilos contienen menos lóbulos de lo normal, ya sean uno o dos; en la anomalía de Pelger-Hüet, pseudo-Pelger-Hüet o anomalía adquirida de Pelger-Hüet en la leucemia aguda.

ANOMALÍAS PLAQUETARIAS

- *Aglomeración plaquetaria*: es un artefacto *in vitro*, a menudo fácil de detectar en el frotis; puede dar lugar a un recuento plaquetario bajo falso en los contadores celulares automáticos.
- *Plaquetas gigantes*: pueden indicar la presencia de plaquetas muy jóvenes, incremento en la producción de plaquetas, o la maduración anormal del cariocito; si las plaquetas tienen un diámetro superior a 5 a 6 μm podrían no ser reconocidas como tales por los contadores electrónicos.

MÉDULA ÓSEA

Con la *aspiración* puede valorarse la morfología celular. La *biopsia* permite estudiar la arquitectura medular, y el grado de celularidad. La biopsia debe preceder a la aspiración para evitar un artefacto (sobre todo hemorragia) en la muestra.

INDICACIONES

Aspiración

Anemia hipoproliferativa o sin explicación, leucopenia o trombocitopenia; sospecha de leucemia, mieloma o defecto medular; evaluación de las reservas de hierro; y, estudio de algunos casos de fiebre de origen desconocido.

Pruebas especiales

Tinción histoquímica (leucemias), estudios citogenéticos (leucemias, linfomas), microbiología (cultivos bacterianos, micobacterianos, micóticos), tinción con azul de Prusia (hierro) (valoración de las reservas de hierro, diagnóstico de las anemias sideroblásticas).

Biopsia

Se realiza además de la aspiración en casos de pancitopenia (anemia aplásica), tumor metastásico, infección granulomatosa (micobacterias, brucelosis, histoplasmosis); mielofibrosis, enfermedad por acumulación de lípido (enfermedad de Gaucher, de Niemann-Pick); cualquier causa de "punción seca" en la aspiración; valoración de la celularidad medular. Cuando se plantea realizar biopsia y aspiración, la biopsia debe realizarse primero por el riesgo de artefacto por hemorragia al realizar la biopsia en el lugar de la aspiración.

Pruebas especiales

Tinción histoquímica (fosfatasa ácida para carcinoma prostático metastásico); tinción de inmunoperoxidasa (detección de inmunoglobulina o marcador superficial celular en el mieloma múltiple, leucemia o linfoma; detección de lisozima en la leucemia monocítica), tinción de reticulina (aumentada en la mielofibrosis), tinción microbiológica (tinción acidorresistente para micobacterias).

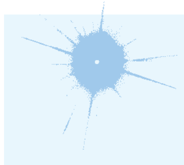
INTERPRETACIÓN

Celularidad

Se define como el porcentaje de espacio ocupado por las células hemopoyéticas. El espacio que no es tejido hematopoyético, por lo general es grasa. Disminuye a partir de los 65 años, de 50 a 25 o 30%, con un aumento correspondiente de la grasa.

Razón de células eritrocíticas/eritroides (E:G)

La E:G normal es de 1:2; disminuye en infecciones agudas y crónicas, reacciones leucemoides (inflamación crónica, tumor metastásico), leucemia mieloide aguda y crónica, trastornos mielodiplásicos ("preleucemia") y aplasia eritrocítica pura. Aumenta en la agranulocitosis, en las anemias con hiperplasia eritroide (megaloblástica, ferropénica, talasemia, hemorragia, hemólisis, sideroblástica) y eritrocitosis (producción excesiva de eritrocitos). Es normal en la anemia aplásica (aunque la médula es hipocelular), mielofibrosis (médula hipocelular), mieloma múltiple, linfoma, anemia en enfermedades crónicas. Algunos utilizan el término índice M:E (mieloide:eritroide); su valor normal es 2:1; aumenta en las enfermedades que fomentan la actividad mieloide o que inhiben la eritroide; asimismo, disminuye en las enfermedades que inhiben la actividad mieloide y fomentan la eritroide.



Para una revisión más detallada, véase Adamson JW, Longo DL: Anemia y policitemia, cap. 77, p. 392; Holland SM, Gallin JI: Trastornos de los granulocitos y monocitos, cap. 80, p. 413; y Longo DL: Atlas de hematología y análisis de frotis de sangre periférica, cap. 81e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

62 Trastornos de los eritrocitos

La anemia es un problema frecuente en la clínica. Un análisis fisiológico (descrito de manera breve en el capítulo 45) representa la vía más eficaz para el diagnóstico y el tratamiento. Las anemias surgen por la producción insuficiente de eritrocitos o porque la vida de los mismos (normalmente de 120 días) se acorta a causa de su destrucción o pérdida de la circulación.

ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Son las más frecuentes. Por lo general, la morfología de los eritrocitos es normal y el índice de reticulocitos (RI) es bajo. La lesión medular, la deficiencia de hierro temprana y el descenso en la síntesis o acción de la eritropoyetina pueden ocasionar anemia de este tipo.

La lesión medular puede deberse a la infiltración de la médula ósea por células tumorales o por fibrosis que rebasan a los precursores eritroides normales; o, por la ausencia de precursores eritroides (anemia aplásica) a consecuencia de la exposición a fármacos, radiación, sustancias químicas, virus (hepatitis), mecanismos autoinmunitarios o factores genéticos, hereditarios (anemia de Fanconi) o adquiridos (hemoglobinuria paroxística nocturna). La mayoría de los casos de aplasia es

	Normal	Agotamiento de reservas de hierro	Eritropoyesis deficiente en hierro	Anemia por deficiencia de hierro
Reservas de hierro / Hierro eritroide				
Reservas medulares de hierro	1–3+	0–1+	0	0
Ferritina sérica (μg/L)	50–200	<20	<15	<15
TIBC (μg/100 mL)	300–360	>360	>380	>400
SI (μg/100 mL)	50–150	NL	<50	<30
Saturación (%)	30–50	NL	<20	<10
Sideroblastos medulares (%)	40–60	NL	<10	<10
Protoporfirina (μg/100 mL)	30–50	NL	>100	>200
Morfología de los eritrocitos	NL	NL	NL	Microcítica/ hipocrómica

FIGURA 62-1 Pruebas de laboratorio en la evolución de la deficiencia de hierro. Las mediciones de las reservas de hierro medular, ferritina sérica y TIBC son datos sensibles en detectar el agotamiento precoz de las reservas de hierro. La eritropoyesis deficiente en hierro se reconoce por anomalías adicionales en el hierro sérico (SI), saturación porcentual de transferrina, el patrón de sideroblastos medulares y la concentración de protoporfirina en eritrocitos. Por último, los pacientes con anemia ferropénica presentan estas anomalías más anemia caracterizada por eritrocitos microcíticos hipocrómicos. (*Tomada con autorización a partir de RS Hillman, CA Finch: Red Cell Manual, 7th ed., Philadelphia, Davis, 1996.*)

idiopática. El tumor o fibrosis que infiltra la médula puede originarse en la médula misma (como en la leucemia o la mielofibrosis) o secundaria a procesos extramedulares (cáncer metastásico o la mieloftisis).

La anemia ferropénica temprana (o eritropoyesis por deficiencia de hierro) se acompaña de disminución de la concentración sérica de ferritina (<15 μg/L), aumento moderado de la capacidad total de captación de hierro (TIBC) (>380 μg/100 mL), hierro sérico <50 μg/100 mL y saturación de hierro <30%, y >10% (fig. 62-1). La morfología de los eritrocitos casi siempre es normal hasta que la deficiencia de hierro es grave (véase más adelante).

El descenso en la estimulación de la eritropoyesis puede deberse a la producción insuficiente de eritropoyetina [nefropatía que destruye las células tubulares renales que la producen o estados metabólicos (deficiencia endocrina o desnutrición proteínica) en los que se produce eritropoyetina insuficiente] o de la acción inadecuada de esta hormona. En personas de edad avanzada, normalmente se incrementan las concentraciones de eritropoyetina para mantener concentraciones normales de hemoglobina. Si no ocurre este incremento, puede desarrollarse anemia. Casi 11% de los adultos >65 años de edad y hasta 45% de los residentes de asilos tienen anemia relacionada con la edad. Es una deficiencia relativa de eritropoyetina sin enfermedad renal. La anemia de la enfermedad crónica es un trastorno frecuente. Su patogenia es multifactorial: inhibición de la síntesis de eritropoyetina, inhibición de la reutilización del hierro (que bloquea la respuesta a la eritropoyeti-

na) e inhibición de la proliferación de colonias eritroides por citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral, interferón γ). La hepcidina, una pequeña molécula de unión al hierro producida por el hígado durante una respuesta inflamatoria de fase aguda, puede unirse al hierro e impedir su reutilización en la síntesis de hemoglobina. Las pruebas de laboratorio mostradas en el **cuadro 62-1** ayudan al diagnóstico diferencial de las anemias hipoproliferativas. La medición de hepcidina en la orina aún no tiene utilidad práctica ni está disponible en muchos centros.

TRASTORNOS EN LA MADURACIÓN

Son el resultado de la síntesis defectuosa de hemoglobina, lo que conduce a defectos en la maduración citoplásmica y la presencia de eritrocitos pequeños relativamente vacíos, o a la replicación lenta anormal de DNA, responsable de defectos en la maduración nuclear y grandes eritrocitos llenos. Los defectos en la síntesis de hemoglobina casi siempre se deben al aporte insuficiente de hierro (deficiencia de hierro), a la menor producción de globina (talasemia), o idiopáticos (anemia sideroblástica). Los defectos en la síntesis de DNA casi siempre se deben a problemas nutricionales (deficiencia de vitamina B_{12} y folato), exposición a tóxicos (methotrexate u otro antineoplásico) o defectos intrínsecos en la maduración medular (anemia refractaria, mielodisplasia).

Las pruebas de laboratorio que ayudan al diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas se presentan en el **cuadro 62-2**. Por lo general, el volumen corpuscular medio (MCV) es de 60 a 80 fL. El incremento de las concentraciones de lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina indirecta sugiere un aumento en la destrucción de eritrocitos y favorece una causa distinta a la deficiencia de hierro. La mejor manera de valorar el estado del hierro es mediante la medición del hierro sérico, TIBC y concentración de ferritina. El MCV macrocítico es >94 fL. La forma de valorar el estado del folato es con la medición de la concentración eritrocítica de folato. El estado de la vitamina B_{12} se valora mejor con la medición de las concentraciones séricas de esta vitamina, homocisteína y ácido metilmalónico. Las concentraciones de homocisteína y ácido metilmalónico se incrementan en la deficiencia de vitamina B_{12}.

ANEMIA POR DESTRUCCIÓN DE ERITROCITOS O HEMORRAGIA AGUDA

HEMORRAGIA

Las causas frecuentes son traumatismos y hemorragias digestivas (puede ser oculta); son menos frecuentes las de origen genitourinario (menorragia, hematuria macroscópica), hemorragia interna, como la intraperitoneal por rotura de bazo u otro órgano, retroperitoneal, hemorragia del iliopsoas (fractura de cadera). La hemorragia aguda se acompaña de hipovolemia, reticulocitosis, y macrocitosis; la hemorragia crónica se relaciona con deficiencia de hierro, y cursa con hipocromía y microcitosis.

HEMÓLISIS

Las causas aparecen en el **cuadro 62-3**.

1. *Anomalías eritrocíticas intracelulares:* la mayor parte son defectos enzimáticos hereditarios [deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) > deficiencia de cinasa de piruvato], hemoglobinopatías, anemia drepanocítica y variantes, talasemia, y variantes de hemoglobina inestable.
2. *Deficiencia de G6PD:* ocasiona episodios de hemólisis desencadenados por la ingestión de fármacos que inducen estrés oxidativo en los eritrocitos. Éstos incluyen (cloroquina), sulfonamidas, analgésicos (fenacetina) y otros fármacos (**cuadro 62-4**).
3. *Anemia drepanocítica*: se caracteriza por el cambio de un solo aminoácido en la globina β (valina por ácido glutámico en el 6° residuo) que produce una molécula con menor solubilidad, sobre todo en ausencia de oxígeno. Aunque aparecen anemia y hemólisis crónica, las principales manifestaciones de la enfermedad se relacionan con la oclusión vascular por eritrocitos falciformes y deformados. Los infartos en pulmón, esqueleto, bazo, retina, cerebro y otros órganos causan síntomas y disfunción del órgano respectivo (**fig. 62-2**).

CUADRO 62-1 **Diagnóstico de las anemias hipoproliferativas**

Pruebas	Deficiencia de hierro	Inflamación	Enfermedad renal	Descenso de metabolismo	Anemia del envejecimiento
Anemia	Leve a grave	Leve	Leve a grave	Leve	Leve
MCV (fL)	60-90	80-90	90	90	80 a 90
Morfología	Normocítica /microcítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica
SI	<30	<50	Normal	Normal	Normal
TIBC	>360	<300	Normal	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	Normal	Normal	Normal
Ferritina sérica (μg/L)	<15	30-200	115-150	Normal	Normal
Reservas de hierro	0	2-4+	1-4+	Normal	Normales
Concentraciones de eritropoyetina	Elevadas	Normales o elevadas	Bajas	Normales o bajas	Normales

***Abreviaturas*:** MCV, volumen corpuscular medio; SI, hierro sérico; TIBC, capacidad total de unión con hierro (capacidad total de transporte de hierro).

CUADRO 62-2 Diagnóstico de anemia microcítica

Pruebas	Deficiencia de hierro	Inflamación	Talasemia	Anemia sideroblástica
Frotis	Micro/hipo	Normal micro/hipo	Micro/hipo con dianocitos	Variable
SI	<30	<50	Normal a alta	Normal a alta
TIBC	>360	<300	Normal	Normal
Saturación, %	<10	10-20	30-80	30-80
Ferritina, μg/L	<15	30-200	50-300	50-300
Patrón de la hemoglobina en electroforesis	Normal	Normal	Anormal con β talasemia; puede ser normal con α talasemia	Normal

Abreviaturas: SI, hierro sérico; TIBC, capacidad total de unión con hierro.

4. *Anomalías de la membrana* (raras): anemia por acantocitos (cirrosis, anorexia nerviosa), hemoglobinuria paroxística nocturna, esferocitosis hereditaria (aumento en la fragilidad osmótica de los eritrocitos, esferocitos), eliptocitosis hereditaria (causa anemia hemolítica leve).
5. *Anemia inmunohemolítica* (prueba de Coombs positiva, esferocitos). Hay dos tipos. a) *Anticuerpos calientes* (casi siempre IgG): idiopática, linfoma, leucemia linfocítica crónica, lupus eritematoso sistémico, fármacos (metildopa, penicilinas, quinina, quinidina, isoniazida y sulfonamidas). b) *Anticuerpos fríos*: enfermedad por aglutinina en frío (IgM) por infección por *Mycoplasma*, mononucleosis infecciosa, linfoma, idiopática; hemoglobinuria paroxística en frío (IgG), por sífilis, infecciones virales.

CUADRO 62-3 Clasificación de las anemias hemolíticas[a]

	Defectos intracorpusculares	Factores extracorpusculares
Hereditarias	Hemoglobinopatías Enzimopatías Defectos en la membrana o citoesqueleto	Síndrome hemolítico urémico familiar (atípico)
Adquiridas	Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)	Destrucción mecánica (microangiopática) Agentes tóxicos Fármacos Infecciosa Autoinmunitaria

[a] Las causas hereditarias se correlacionan con defectos intracorpusculares ya que estos defectos se deben a mutaciones heredadas. La única excepción es la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) ya que el defecto se debe a una mutación somática adquirida. Igualmente, las causas adquiridas se correlacionan con factores extracorpusculares ya que la mayoría de estos factores son exógenos. La única excepción es el Síndrome hemolítico urémico familiar (SHU; por lo general referido como SHU atípico) ya que en este caso, una anormalidad heredada permite una activación excesiva del complemento, con rondas de producción del complejo de ataque a la membrana capaz de destruir las células rojas normales.

CUADRO 62-4 Fármacos que conllevan riesgo de hemólisis clínica en personas con deficiencia de G6PD

	Riesgo definitivo	Riesgo posible	Riesgo dudoso
Antipalúdicos	Primaquina Dapsona/ clorproguanil[a]	Cloroquina	Quinina
Sulfonamidas/ sulfonas	Sulfametoxazol Otros Dapsona	Sulfasalazina Sulfadimidina	Sulfisoxazol Sulfadiazina
Antibacterianos/ antibióticos	Cotrimoxazol Ácido nalidíxico Nitrofurantoína Niridazol	Ciprofloxacina Norfloxacina	Cloranfenicol Ácido *p*-aminosalicílico
Antipiréticos/ analgésicos	Acetanilida Fenazopiridina	Dosis alta ácido acetilsalicílico (>3 g/día)	Ácido acetilsalicílico <3 g/día Paracetamol Fenacetina
Otros	Naftaleno Azul de metileno	Análogos de vitamina K Ácido ascórbico >1 g Rasburicasa	Doxorrubicina Probenecid

[a] Comercializado como Lapdap de 2003 a 2008.

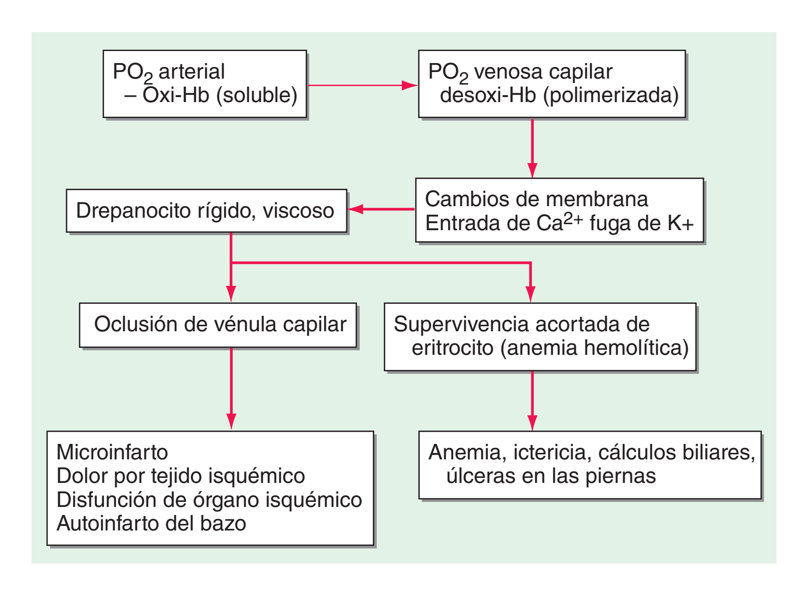


FIGURA 62-2 Fisiopatología de las crisis drepanocíticas.

6. *Traumatismos mecánicos* (anemias hemolíticas macroangiopáticas y microangiopáticas; esquistocitos): prótesis válvular cardiaca, vasculitis, hipertensión maligna, eclampsia, rechazo de injerto renal, hemangioma gigante, esclerodermia, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada, hemoglobinuria por marcha (corredores de maratón, intérpretes de bongó).
7. *Efecto tóxico directo*: infecciones (paludismo, toxina de *Clostridium perfringens*, toxoplasmosis).
8. *Hiperesplenismo* (puede haber pancitopenia).

ANOMALÍAS DE LABORATORIO

Aumento del índice de reticulocitos, policromasia y eritrocitos nucleados en el frotis, también puede haber esferocitos, eliptocitos, esquistocitos o dianocitos, acantocitos o drepanocitos, según el trastorno. Hay aumento de la bilirrubina sérica no conjugada y LDH, incremento de la hemoglobina plasmática, disminución o ausencia de haptoglobina; presencia de hemosiderina en la hemólisis intravascular, pero no en la extravascular, prueba de Coombs (anemias hemolíticas inmunitarias), prueba de fragilidad osmótica (esferocitosis hereditaria), electroforesis de hemoglobina (anemia drepanocítica, talasemia), ensayo de G6PD (mejor después de la resolución del episodio hemolítico para evitar un resultado negativo falso).

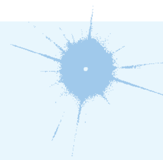
TRATAMIENTO ANEMIA

ESTRATEGIAS GENERALES El carácter agudo y grave de la anemia determina si está indicado el tratamiento con transfusión de concentrado eritrocítico. La aparición rápida de anemia grave (tras hemorragia aguda del tubo digestivo que cause hematocrito <25%, después de reposición de volumen), o el desarrollo de angina u otros síntomas son indicaciones para la transfusión. El hematocrito debe aumentar 3 a 4% [Hb en 10 g/L (1 g/100 mL)] con cada unidad de concentrado eritrocítico, si se asume que no hay pérdidas continuas. Es probable que la anemia crónica (deficiencia de vitamina B_{12}), incluso cuando es grave, no precise transfusión si el paciente está compensado y se establece el tratamiento específico (vitamina B_{12}).

TRASTORNOS ESPECÍFICOS

1. *Deficiencia de hierro:* identificar y tratar la causa de la hemorragia, hierro oral (sulfato ferroso, $FeSO_4$, 300 mg c/8 h).
2. *Deficiencia de folato:* frecuente en pacientes desnutridos y alcohólicos; menos frecuente ahora que antes del aporte complementario de folato; ácido fólico 1 mg oral al día (5 mg al día para pacientes con malabsorción).
3. *Deficiencia de vitamina B_{12}:* puede tratarse con vitamina B_{12} por vía parenteral, 100 μg IM c/día durante una semana, a continuación 100 a 1 000 μg IM cada mes o 2 mg de vitamina B_{12} cristalina oral al día. También existe una formulación inhalable.
4. *Anemia de las enfermedades crónicas:* Hay que tratar la causa subyacente; en la uremia, eritropoyetina recombinante humana, 50 a 150 U/kg tres veces a la semana; la función de la eritropoyetina en otras formas de anemia de enfermedad crónica es menos clara; puede verosímilmente obtenerse respuesta si las concentraciones de eritropoyetina sérica son bajas. La cifra ideal es de 9 a 10 g/100 mL. No es útil la administración de hierro.
5. *Anemia drepanocítica:* la hidroxiurea, 10 a 30 mg/kg al día VO, aumenta la concentración de HbF y previene la deformación falciforme; tratamiento precoz de las infecciones; ácido fólico complementario; las crisis dolorosas se tratan con oxígeno, analgésicos (opioides), hidratación y transfusión según necesidad. El alotrasplante es una opción en pacientes con crisis cada vez más frecuentes.
6. *Talasemia:* transfusión para mantener Hb >90 g/L (9 g/100 mL), ácido fólico, prevención de sobrecarga de hierro mediante quelación con Desferroxamina (parenteral) o deferasirox (oral); considerar la esplenectomía y el alotrasplante de médula ósea.

7. *Anemia aplásica:* la globulina antitimocito y la ciclosporina producen mejoría en 70% de los casos; y el trasplante de médula ósea en pacientes jóvenes con un donante compatible.
8. *Hemólisis autoinmunitaria:* glucocorticoides, a veces inmunodepresores, danazol, plasmaféresis, rituximab.
9. *Deficiencia de G6PD:* evitar agentes conocidos por desencadenar hemólisis.



Para una revisión más detallada, véase Adamson JW: Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas, cap. 126, p. 625; Benz EJ: Hemoglobinopatías, cap. 127, p. 631; Hoffbrand AV: Anemias megaloblásticas, cap. 128, p. 640; Luzzato L: Anemias hemolíticas y anemia consecutiva a hemorragia aguda, cap. 129, p. 649; y Young NS: Síndromes por falla de la médula ósea, incluidas anemia aplásica y mielodisplasia, cap. 130; p. 662 en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

63 Leucocitosis y leucopenia

LEUCOCITOSIS

ESTUDIO DEL PACIENTE
Leucocitosis

Revisar el frotis (¿hay células anormales?) y obtener el recuento diferencial. Los valores normales de leucocitos en sangre se muestran en el **cuadro 63-1**.

NEUTROFILIA

Es el recuento absoluto de neutrófilos (polimorfonucleares y bandas) >10 000/μL. La fisiopatología de la neutrofilia implica el aumento de la producción, el incremento en el paso (o movilización) desde la médula o el decremento en la marginación (adherencia a las paredes vasculares).

Causas

1) *Ejercicio, estrés*; 2) *infecciones*, sobre todo bacterianas; el frotis muestra aumento de la cantidad de neutrófilos inmaduros (“desviación a la izquierda”), granulaciones tóxicas, cuerpos de Döhle;

CUADRO 63-1 Valores normales de la concentración de leucocitos en sangre

Tipo celular	Promedio, células/μL	Intervalos de confianza al 95%, células/μL	Leucocitos totales, %
Neutrófilo	3 650	1 830-7 250	30-60%
Linfocito	2 500	1 500-4 000	20-50%
Monocito	430	200-950	2-10%
Eosinófilo	150	0-700	0.3-5%
Basófilo	30	0-150	0.6-1.8%

3) *quemaduras*; 4) *necrosis hística* (p. ej., infarto miocárdico, pulmonar, renal); 5) *trastornos inflamatorios crónicos* (p. ej., gota, vasculitis); 6) *fármacos* (p. ej., glucocorticoides, epinefrina, litio); 7) *citocinas* [p. ej., factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)]; 8) *trastornos mieloproliferativos* (cap. 65); 9) *metabólicas* (p. ej., cetoacidosis, uremia); 10) *otras:* neoplasias malignas, hemorragia o hemólisis agudas, después de esplenectomía.

REACCIÓN LEUCEMOIDE

Es la elevación excesiva del recuento leucocítico (>50 000/μL) formado por neutrófilos maduros o de inmaduros o ambos.

Causas

1) *Infección* (grave, crónica, p. ej., tuberculosis), sobre todo en niños; 2) *hemólisis* (grave); 3) *neoplasias malignas* (sobre todo carcinoma mamario, pulmonar, renal); 4) *citocinas* (p. ej., G-CSF, GM-CSF). Puede distinguirse de la leucemia mieloide crónica (CML) por la medición de la concentración de fosfatasa alcalina leucocítica (LAP), que se incrementa en las reacciones leucemoides y disminuye en la CML.

REACCIÓN LEUCOERITROBLÁSTICA

Es similar a la reacción leucemoide con la asociación de eritrocitos nucleados y esquistocitos en el frotis sanguíneo.

Causas

1) *Mieloptisis*, invasión de la médula ósea por tumor, fibrosis, procesos granulomatosos; el frotis muestra eritrocitos “en lágrima”; 2) *mielofibrosis*, la misma fisiopatología que la mieloptisis, pero la fibrosis es un trastorno primario de la médula ósea; 3) *hemorragia o hemólisis* (rara vez o infrecuentemente, en casos graves).

LINFOCITOSIS

Es el recuento absoluto de linfocitos >5 000/μL.

Causas

1) *Infección,* mononucleosis infecciosa, hepatitis, citomegalovirus, rubéola, tos ferina, tuberculosis, brucelosis, sífilis; 2) *trastornos endocrinos* (tirotoxicosis, insuficiencia suprarrenal); 3) *neoplasias,* la leucemia linfocítica crónica (CLL), es la causa más frecuente del recuento linfocítico >10 000/μL.

MONOCITOSIS

Es el recuento absoluto de monocitos >800/μL.

Causas

1) *Infección:* endocarditis bacteriana subaguda, tuberculosis, brucelosis, enfermedades por rickettsias (p. ej., fiebre exantemática de las Montañas Rocosas), paludismo, leishmaniosis; 2) *enfermedades granulomatosas* (sarcoidosis, enfermedad de Crohn); 3) *enfermedades vasculares de la colágena,* artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), poliarteritis nodosa, polimiositis, arteritis de la temporal; 4) *enfermedades hematológicas* (leucemias, linfoma, síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos, anemia hemolítica, neutropenia idiopática crónica; 5) *neoplasias malignas*.

EOSINOFILIA

Es el recuento absoluto de eosinófilos >500/μL.

Causas

1) *Fármacos*, 2) *infecciones por parásitos* , 3) *enfermedades alérgicas,* 4) *enfermedades vasculares de la colágena*, 5) *neoplasias malignas*, 6) *síndromes hipereosinofílicos*.

BASOFILIA

Es el recuento absoluto de basófilos >100/μL.

Causas

1) *enfermedades alérgicas, 2) trastornos mieloproliferativos* (sobre todo CML), 3) *trastornos inflamatorios crónicos* (rara vez).

LEUCOPENIA

Recuento total de leucocitos <4 300/μL.

NEUTROPENIA

El recuento absoluto de neutrófilos <2 000/μL (existe un mayor riesgo de infección bacteriana con <1 000/μL). La fisiopatología de la neutropenia implica la disminución de la producción o el aumento de la destrucción periférica.

Causas

1) *Fármacos*: los antineoplásicos son la causa más frecuente, también la fenitoína, la carbamazepina, la indometacina, el cloranfenicol, las penicilinas, las sulfonamidas, las cefalosporinas, el propiltiouracilo, las fenotiazinas, el captoprilo, la metildopa, la procainamida, la clorpropamida, las tiazidas, la cimetidina, el alopurinol, la colquicina, el etanol, la penicilamina y los inmunodepresores; 2) *Infecciones*: virales (p. ej., gripe, hepatitis, mononucleosis, VIH), bacterianas (p. ej., fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, septicemia fulminante), paludismo; 3) *Nutricionales*: deficiencias de vitamina B_{12} o folato; 4) *benignas:* neutropenia étnica benigna (BEN) que se observa en hasta un 25% de población negra, no asociada con riesgo de infección; 5) *Enfermedades hematológicas*: neutropenia cíclica (cada 21 días; son frecuentes las infecciones recurrentes), leucemia, mielodisplasia (preleucemia), anemia aplásica, infiltración de médula ósea (causa infrecuente), síndrome de Chédiak-Higashi. 6) *Hiperesplenismo*, como en el síndrome de Felty, esplenomegalia congestiva, enfermedad de Gaucher. 7) *Enfermedades autoinmunitarias*: idiopáticas, lupus eritematoso sistémico, linfoma (puede haber anticuerpos antineutrófilos); 8) *genéticas*: la herencia de un alelo del receptor del antígeno Duffy para citocinas (DARC) puede asociarse con neutropenia constitutiva que no se asocia con predilección a la infección y que es más común en estadounidenses de raza negra.

TRATAMIENTO TRASTORNOS TROMBÓTICOS

Además de las fuentes habituales de infección, hay que considerar los senos paranasales, la cavidad oral (incluidos dientes y encías), y la región anorrectal. Está indicado el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro (p. ej., ceftazidima) después de obtener las muestras de sangre y otras apropiadas para cultivo. La neutropenia febril prolongada (>7 días) incrementa el riesgo de infecciones micóticas diseminadas; requiere añadir un antifúngico (p. ej., anfotericina B). La duración de la neutropenia inducida por quimioterapia puede acortarse unos días con la administración de las citocinas GM-CSF o G-CSF.

LINFOPENIA

Es el recuento absoluto de linfocitos <1 000/μL.

Causas

1) *Enfermedad por estrés agudo* (p. ej., infarto miocárdico, neumonía, septicemia; 2) *tratamiento con glucocorticoide*; 3) *linfoma* (sobre todo linfoma de Hodgkin); 4) *síndromes de inmunodeficiencia:* síndromes de ataxia-telangiectasia, de Wiscott-Aldrich y de DiGeorge; 5) *tratamiento inmunodepresor*: globulina antilinfocito, ciclofosfamida; 6) *radioterapia de campo amplio* (sobre todo para linfoma); 7) *linfangiectasia intestinal* (aumento en la pérdida de linfocitos); 8) *enfermedad crónica:*

insuficiencia cardiaca congestiva, uremia, lupus eritematoso sistémico, tumores malignos diseminados; 9) *insuficiencia/sustitución de médula ósea* (p. ej., anemia aplásica, tuberculosis miliar).

MONOCITOPENIA

Es el recuento absoluto de monocitos <100/μL.

Causas

1) *Enfermedad por estrés agudo,* 2) *tratamiento con glucocorticoides,* 3) *anemia aplásica,* 4) *leucemia* (ciertos tipos, como la de células vellosas), 5) *antineoplásicos e inmunodepresores*.

EOSINOPENIA

Es el recuento absoluto de eosinófilos <50/μL.

Causas

1) *Enfermedad por estrés agudo,* 2) *tratamiento con glucocorticoides.*



Para una revisión más detallada, véase Holland SM, Gallin JI: Trastornos de granulocites y monocitos, cap. 80, p. 413; en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

64 Trastornos hemorrágicos y trombóticos

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

Una hemorragia puede ser el resultado de anormalidades en las plaquetas, los vasos sanguíneos o la coagulación. Los trastornos de las plaquetas producen lesiones cutáneas petequiales y purpúricas, así como hemorragia en las superficies mucosas. Una coagulación defectuosa causa equimosis, hematomas, hemorragias en mucosas y en algunos trastornos hemorragias recurrentes articulares (hemartrosis).

TRASTORNOS PLAQUETARIOS

Trombocitopenia

El recuento plaquetario normal es de 150 000 a 350 000/μL. La trombocitopenia se define como un recuento plaquetario <100 000/μL. El tiempo de hemorragia, una medición de la función plaquetaria, se prolonga si el recuento plaquetario es menor de 100 000/μL; una lesión o una intervención quirúrgica puede causar una mayor hemorragia. La hemorragia espontánea es infrecuente con un recuento <20 000/μL; una cantidad de plaquetas menor de 10 000/μL se asocia con hemorragia grave. El examen de la médula ósea muestra un aumento en la cantidad de megacariocitos en trastornos relacionados con la destrucción acelerada de plaquetas; y una disminución en los trastornos de la producción de plaquetas. La figura 64-1 muestra la valoración de la trombocitopenia.

Causas

1) Defectos en la producción, como en la lesión de médula ósea (p. ej., fármacos, radiación), insuficiencia medular (p. ej., anemia aplásica), invasión medular (p. ej., carcinoma, leucemia, fibrosis); 2) secuestro a causa de esplenomegalia; 3) destrucción acelerada; cuyas causas incluyen:

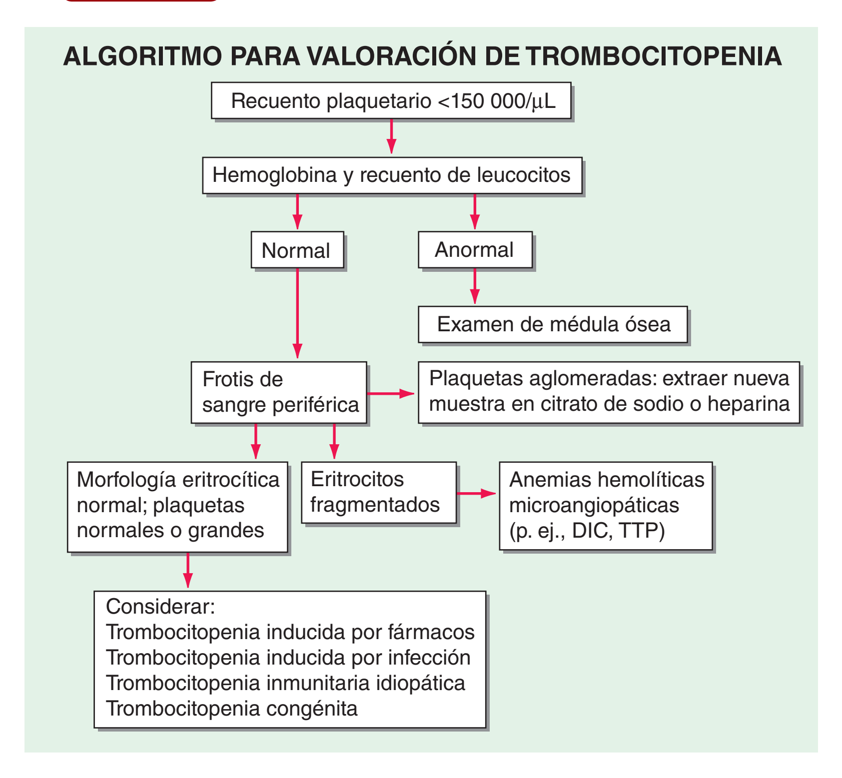


FIGURA 64-1 Algoritmo para valorar al paciente con trombocitopenia. DIC, coagulación intravascular diseminada; TTP, púrpura trombocitopénica trombótica.

- *Fármacos*, como antineoplásicos, tiazidas, etanol, estrógenos, sulfonamidas, quinidina, quinina, metildopa.
- *Trombocitopenia inducida por heparina (*HIT*)*, que se observa en 5% de los pacientes que reciben tratamiento más de cinco días y se debe a la agregación plaquetaria *in vivo*, a menudo por anticuerpos contra el factor plaquetario 4. Puede haber trombosis arterial y ocasionalmente venosa. A pesar de la cifra baja de plaquetas, la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es un estado de hipercoagulabilidad.
- *Destrucción autoinmunitaria* por acción de anticuerpos; puede ser idiopática o relacionada con lupus eritematoso sistémico (SLE)), linfoma, VIH.
- La *púrpura trombocitopénica idiopática* (ITP) tiene dos formas: un trastorno agudo en la infancia que se resuelve de forma espontánea y no requiere tratamiento específico, y un trastorno crónico en los adultos (sobre todo mujeres de 20 a 40 años). La ITP crónica puede ser causada por autoanticuerpos contra complejos de glucoproteína IIb-IIIa o glucoproteína Ib-IX.
- *Coagulación intravascular diseminada* (DIC). Hay consumo de plaquetas y de factores de coagulación [tiempo de protrombina (PT) prolongado, tiempo de tromboplastina parcial (PTT) y estimulación de fibrinólisis [generación de productos de la degradación de la fibrina (FSP)]. El frotis sanguíneo muestra hemólisis microangiopática (esquistocitos). Las causas incluyen infección (en especial meningocócica, neumocócica, bacteriemias gramnegativas), quemaduras extensas, traumatismo, trombosis; hemangioma gigante, feto muerto retenido, golpe de calor, reacción transfusional por incompatibilidad, carcinoma metastásico, leucemia promielocítica aguda.

- *Púrpura trombocitopénica trombótica* (TTP). Es un trastorno poco común caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, fiebre, trombocitopenia, insuficiencia renal (hematuria o ambas) y disfunción neurológica causada por la falta de división normal del factor de von Willebrand (vWF).
- *Hemorragia con importante soporte transfusional.*

Pseudotrombocitopenia

Producida por la aglomeración plaquetaria secundaria a la obtención de sangre con EDTA (0.3% de los pacientes). El examen del frotis sanguíneo establece el diagnóstico.

Trombocitosis

Es el recuento plaquetario >350 000/μL. Puede ser primaria (trombocitosis esencial, cap. 65) o secundaria (reactiva); esta última secundaria a hemorragia grave, deficiencia de hierro, intervención quirúrgica, esplenectomía (transitoria), neoplasias malignas (sobre todo linfoma de Hodgkin, policitemia vera), enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal), recuperación de una infección aguda, deficiencia de vitamina B_{12}, fármacos (p. ej., vincristina, epinefrina). La trombocitosis de rebote puede ocurrir en la recuperación medular tras agentes citotóxicos, alcohol, o reposición de vitamina B_{12}. La trombocitosis primaria se puede complicar con hemorragia, con trombosis o con ambas; muy pocas veces, la trombocitosis secundaria causa problemas hemostáticos.

Trastornos de la función plaquetaria

Se sugieren por el hallazgo de una prolongación en el tiempo de hemorragia con cifra normal de plaquetas. El defecto radica en la adhesión, agregación o liberación de gránulos plaquetarios. Las causas incluyen 1) fármacos (ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos, dipiridamol, clopidogrel o prasugrel, heparina, penicilinas, en especial carbenicilina y ticarcilina); 2) uremia; 3) cirrosis; 4) disproteinemias; 5) trastornos mieloproliferativos y mielodisplásicos; 6) enfermedad de von Willebrand (véase más adelante); 7) circulación extracorpórea.

TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS POR DEFECTOS EN LA PARED VASCULAR

Las causas incluyen 1) envejecimiento; 2) fármacos, p. ej., glucocorticoides (tratamiento crónico), penicilinas, sulfonamidas; 3) deficiencia de vitamina C; 4) TTP; 5) síndrome hemolítico urémico; 6) púrpura de Henoch-Schönlein; 7) paraproteinemias; 8) telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu).

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

Trastornos congénitos

1. *Hemofilia A*: incidencia, 1:5000; deficiencia recesiva ligada al sexo del factor VIII (actividad plasmática baja del factor VIII, pero cantidad normal del antígeno relacionado con el factor VIII — vWF). Datos de laboratorio: aumento de PTT, PT normal.
2. *Hemofilia B* (enfermedad de Christmas): incidencia, 1:30 000, recesivo ligada al sexo, se debe a déficit de factor IX. Datos clínicos y de laboratorio similares a la hemofilia A.
3. *Enfermedad de von Willebrand*: el trastorno de coagulación hereditario más frecuente (1:800-1000), casi siempre autosómico dominante; el defecto primario es la disminución de la síntesis o anormalidad química del antígeno relacionado con el factor VIII producido por las plaquetas y el endotelio, lo que deriva en disfunción plaquetaria.

Trastornos adquiridos

1. *Deficiencia de vitamina K:* afecta la producción de factores II (protrombina), VII, IX y X. La vitamina K es un cofactor en la carboxilación de los residuos de glutamato en las proteínas del complejo de protrombina; la principal fuente de vitamina K es la alimentación (sobre todo verduras verdes), con una producción menor en las bacterias intestinales. Datos de laboratorio: aumento de PTT y tiempo de protrombina.
2. *Hepatopatía*: ocasiona deficiencias de todos los factores de la coagulación excepto el VIII. Datos de laboratorio: aumento del tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina es normal o alto.

3. *Otros trastornos*: DIC, déficit fibrinógeno (hepatopatía, tratamiento con L-asparaginasa, mordeduras de serpiente de cascabel), deficiencias de otros factores, anticoagulantes circulantes (linfoma, SLE, idiopáticos), transfusión masiva (coagulopatía por dilución).

TRATAMIENTO TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

TROMBOCITOPENIA CAUSADA POR FÁRMACOS

Suspender los posibles agentes causantes; se espera la recuperación en siete a 10 días. Son necesarias las transfusiones plaquetarias si el recuento es < 10 000/μL.

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (HIT)

Suspender pronto la heparina. Debe usarse un inhibidor directo de la trombina, como lepirudina (0.4 mg/kg en bolo, infusión 0.15 mg/kg/hora; objetivo PTT 1.5-2.5 × inicial), o argatroban (infusión 2 μg/kg/min; objetivo PTT 1.5-3 × inicial) debería utilizarse para el tratamiento de las trombosis. No administrar heparina de bajo peso molecular (LMWH), ya que los anticuerpos a menudo tienen reacciones cruzadas.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA CRÓNICA (ITP)

Prednisona, inicialmente 1 a 2 mg/kg al día, luego disminuir de forma lenta para mantener un recuento plaquetario >60 000/μL. Dexametasona 40 mg/d por cuatro días cada dos a cuatro semanas puede ser incluso más eficaz. Puede ser útil la inmunoglobulina intravenosa (IVIg) (2 g/kg en dosis divididas, por dos a cinco días, para bloquear la destrucción fagocítica. El rituximab es eficaz en individuos resistentes a glucocorticoides. Eltrombopag (50 mg VO c/24 h aumenta la producción de plaquetas y permite el retraso o evitar la esplenectomía.

Están indicados la esplenectomía, danazol (andrógeno) u otros fármacos (p. ej., vincristina, ciclofosfamida, fludarabina) para los pacientes que no responden o los que requieren más de 5 a 10 mg de prednisona al día.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (DIC)

Lo más importante es el control de la enfermedad subyacente. Se administran plaquetas, plasma fresco congelado (FFP) para corregir los parámetros de coagulación. La heparina puede ser beneficiosa en individuos con leucemia promielocítica aguda.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA (TTP)

Plasmaféresis e infusiones de FFP (intercambio plasmático), posiblemente IgG intravenosa; recuperación en dos tercios de los casos. La plasmaféresis elimina los inhibidores de la enzima divisoria de vWF (ADAMTS13) y el FFP sustituye a la enzima.

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Eliminar o revertir la causa subyacente. La diálisis, las infusiones de crioprecipitado (10 bolsas/24 h), o ambos, pueden ser útiles en la disfunción plaquetaria relacionada con uremia.

TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS

Retirar los fármacos nocivos, reponer vitamina C, plasmaféresis e infusión plasmática para púrpura trombocitopénica trombótica.

HEMOFILIA A

Reemplazar el factor VIII en caso de hemorragia o antes de procedimiento quirúrgico; el grado y la duración de la sustitución dependen de la gravedad de la hemorragia. Administrar factor VIII (p. ej., Recombinante) para obtener un nivel del 15% (para hemorragia leve) a 50% (en hemorragia grave) del nivel de factor VIII. La duración varía entre una sola dosis de factor VIII hasta la administración dos veces al día por dos semanas. La dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis factor VIII} = (\text{nivel deseado} - \text{nivel inicial}) \times \text{peso (kg)} \times 0.5\ \text{U/kg}$$

Hasta 30% de los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-factor VIII; el factor VII activado o el agente con actividad de corrección del inhibidor del factor VIII (AIBFO) pueden detener o prevenir el sangrado en estos pacientes.

HEMOFILIA B

Factor IX recombinante (p. ej., Benefix), plasma fresco congelado o concentrados de factor IX. Por la vida media más prolongada, es suficiente la administración una vez al día. La dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis factor IX} = (\text{nivel deseado} - \text{nivel inicial}) \times \text{peso (kg)} \times 1\ \text{U/kg}$$

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) aumenta la liberación de vWF de las reservas endoteliales en la enfermedad de von Willebrand tipo 1. Se administra IV (0.3 μg/kg) o por aerosol nasal (2 disparos de 1.5 mg/mL de líquido en cada narina). Para los tipos 2A, 2M y 3, se usa crioprecipitado (producto plasmático rico en factor VIII) o concentrado de factor VIII, hasta 10 bolsas dos veces al día por 48 a 72 h, según la gravedad de la hemorragia.

DEFICIENCIA DE VITAMINA K

Vitamina K, 10 mg subcutánea o IV lenta.

HEPATOPATÍA

Plasma fresco congelado.

TRASTORNOS TROMBÓTICOS

ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

Considerar en individuos con episodios recurrentes de trombosis venosa [o sea, trombosis venosa profunda (DVT), embolia pulmonar (PE)]. Las causas incluyen 1) estasis venosa (p. ej., embarazo, inmovilización); 2) vasculitis; 3) cáncer y trastornos mieloproliferativos; 4) anticonceptivos orales; 5) anticoagulante de lupus (anticuerpo contra fosfolípido de plaquetas, estimula la coagulación); 6) trombocitopenia inducida por heparina; 7) deficiencias de factores anticoagulantes endógenos (antitrombina III, proteína C, proteína S); 8) factor V Leiden (mutación del factor V) (Arg → Glu en la posición 506) (confiere resistencia a la desactivación por la proteína C, causa 25% de los casos de trombosis recurrente); 9) mutación en el gen de protrombina (Glu → Arg en la posición 20210), causa aumento de las concentraciones de protrombina, supone cerca de 6% de las trombosis; 10) otros, como hemoglobinuria paroxística nocturna, disfibrinogenemias (fibrinógeno anormal).

El enfoque diagnóstico del paciente con DVT o embolia pulmonar se trata en el capítulo 133.

TRATAMIENTO TRASTORNOS TROMBÓTICOS

Corregir el trastorno subyacente siempre que sea posible; por lo demás, está indicado el tratamiento con warfarina a largo plazo.

ANTICOAGULANTES

1. *Heparina*: intensifica la actividad de la antitrombina III; es el fármaco parenteral de elección. La LMWH es la preparación de elección (enoxaparina o dalteparina). Puede aplicarse por vía subcutánea, no es necesario vigilar el PTT y es menos probable que induzca la producción de anticuerpos y trombocitopenia. La dosis habitual es 100 U/kg por vía subcutánea dos veces al día. La heparina no fraccionada sólo debe administrarse si no se dispone de LMWH. En adultos, la dosis de heparina no fraccionada es de 25 000 a 40 000 U en infusión IV continua durante 24 h tras un bolo IV inicial de 5 000 U; vigilar mediante seguimiento de PTT; debe mantenerse entre 1.5 y 2 veces el límite normal. En algunos casos se recomienda la anticoagulación profiláctica para disminuir el riesgo de trombosis venosa (p. ej., posoperatorio, inmovilizado). Las dosis profilácticas de heparina no fraccionada son 5 000 U por vía

subcutánea dos o tres veces al día. La principal complicación de la heparina no fraccionada es la hemorragia; se trata con la interrupción de la heparina. En caso de hemorragia grave, administrar protamina (1 mg/100 U de heparina); que produce neutralización rápida.

2. *Warfarina (coumadin)*: antagonista de la vitamina K, disminuye los niveles de los factores II, VII, IX, X, y de las proteínas anticoagulantes C y S. Se administra durante dos a tres días; impregnación inicial con 5 a 10 mg VO al día, seguida de un ajuste de la dosis diaria para mantener el PT 1.5 a 2 veces el PT de control o 2 a 3 veces la razón internacional normalizada (INR), si se usa este método. Las complicaciones incluyen hemorragia, necrosis inducida por warfarina (poco común, ocurre en personas con deficiencia de proteína C), efectos teratógenos. El efecto de la warfarina se revierte con la administración de vitamina K; se administra FFP si es necesaria la reversión urgente. Muchos fármacos potencian o antagonizan el efecto de la warfarina. Los medicamentos que lo potencian incluyen clorpromazina, hidrato de cloral, sulfonamidas, cloranfenicol, otros antibióticos de amplio espectro, alopurinol, cimetidina, antidepresivos tricíclicos, disulfiram, laxantes, dosis altas de salicilatos, tiroxina, clofibrato. Algunos pacientes que son sensibles a los efectos de la warfarina tienen defectos genéticos en el metabolismo del fármaco. Los fármacos antagónicos incluyen vitamina K, barbitúricos, rifampicina, colestiramina, anticonceptivos orales, tiazidas.
3. *Fondaparinux*: es un pentapéptido que inhibe en forma directa al factor Xa. Se administra en dosis de 2.5 mg SC al día como profilaxia y 7.5 mg SC al día para tratamiento de la trombosis; no requiere vigilancia. A diferencia de las heparinas, no se une con el factor plaquetario 4 y no induce anticuerpos que produzcan trombocitopenia inducida por heparinas. *Apixaban* y *rivaroxaban* son inhibidores orales del factor Xa. Apixaban (5 mg VO c/12 h) es tan eficaz como la warfarina en la trombosis venosa profunda (DVT) y más efectivo en la prevención de un ictus en pacientes con fibrilación auricular (AF).
4. *Argatrobán y lepirudina:* son inhibidores directos de la trombina. Estos fármacos son comparables a la LMWH y a menudo se usan en individuos con trombocitopenia inducida por heparina. Ambos se vigilan con el PTT activado. *Dabigatran* (150 mg VO c/12 h) es un inhibidor oral de la trombina y no es inferior a la warfarina en la prevención de DVT y apoplejía en pacientes con AF.

La anticoagulación hospitalaria casi siempre se inicia con heparina por cuatro a 10 días; y luego se mantiene con warfarina después de una superposición de tres días. La duración del tratamiento depende del trastorno subyacente; la trombosis venosa profunda distal con una causa desencadenante clara, tres meses; DVT o PE proximal o idiopática, seis a 12 meses; DVT idiopática recurrente, mínimo de 12 meses enfermedad embólica con factor de riesgo vigente, por largo tiempo, indefinido. Los nuevos inhibidores orales Xa y de la trombina, son más fáciles de usar que la warfarina pero mucho más caros. Son comparablemente eficaces, tienen menores tasas de hemorragia y no es necesaria la vigilancia por laboratorio. Los fármacos que los revierten se encuentran en desarrollo.

FIBRINOLÍTICOS

Los activadores hísticos del plasminógeno (tPA) median la lisis del coágulo mediante la activación de la plasmina, la cual degrada la fibrina. Se dispone actualmente de estreptocinasa, urocinasa, anistreplasa (complejo plasminógeno estreptocinasa) y tres formas un poco distintas del activador hístico del plasminógeno recombinante (tPA): alteplasa, tenecteplasa y reteplasa. Las indicaciones incluyen el tratamiento de DVT, con menor incidencia de síndrome posflebítico (estasis venosa crónica, ulceración cutánea) que con la heparina; embolia pulmonar masiva, oclusión arterial embólica de una extremidad, tratamiento del infarto agudo de miocardio (MI), angina de pecho inestable. Dosis para fibrinolíticos: 1) tPA para MI y embolia pulmonar masiva (adulto >65 kg), 10 mg en bolo IV durante 1 a 2 min, luego 50 mg IV durante 1 h y 40 mg IV en las siguientes 2 h (dosis total, 100 mg). El tPA es un poco más eficaz, pero más costoso que la estreptocinasa, para el tratamiento del MI agudo. 2) Estreptocinasa para MI agudo, 1.5 millones UI IV durante 60 min, o 20 000 UI en bolo intracoronario (IC), seguida de 2 000 UI/min IC durante 60 min. Para la embolia pulmonar o la trombosis arterial o venosa profunda, 250 000 UI durante 30 min, luego 100 000 UI/h por 24 h (PE) o 72 h (trombosis arterial

o venosa profunda). 3) Urocinasa para embolia pulmonar, 4 400 UI/kg IV durante 10 min, luego 4 400 UI/kg por hora IV durante 12 h.

El tratamiento fibrinolítico casi siempre va seguido de un periodo de tratamiento anticoagulante con heparina. Los fibrinolíticos están contraindicados en individuos con hemorragia activa; accidente cerebral vascular reciente (<2-3 meses); neoplasia o aneurisma intracraneal, o traumatismo cefálico reciente.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

El ácido acetilsalicílico inhibe la función plaquetaria mediante el bloqueo de la capacidad de la ciclooxigenasa (COX-1) para sintetizar tromboxano A2. Las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel) inhiben la agregación plaquetaria inducida por difosfato de adenosina (ADP) mediante el bloqueo de su receptor ($P2Y_{12}$). El dipiridamol actúa por inhibición de la fosfodiesterasa, lo cual permite que los niveles de AMP cíclico aumenten y bloqueen la activación. Los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) antagonizan a los receptores plaquetarios para integrina e impiden la agregación plaquetaria. En la actualidad se usan tres de estos fármacos: abciximab, un fragmento de anticuerpo Fab que se une con la forma activada de GPIIb/IIIa; eptifibatida, un heptapéptido cíclico que incluye la fracción tripeptídica KGD que reconoce el receptor GPIIb/IIIa, y tirofibán, un derivado de la tirosina que simula la fracción KGD.

El ácido acetilsalicílico (160 a 325 mg/día) más clopidogrel (400 mg en dosis de impregnación, luego 75 mg/día) pueden ayudar a disminuir la incidencia de fenómenos trombóticos arteriales (apoplejía, infarto miocárdico) en pacientes de alto riesgo. Los antiplaquetarios son útiles para prevenir los accidentes vasculares cerebrales, las complicaciones de intervenciones coronarias percutáneas y la progresión de la angina inestable.



Para una revisión más detallada, véase Konkle BA: Hemorragia y trombosis, cap. 78, p. 400; Konkle BA: Trastornos de las plaquetas y la pared vascular, cap. 140, p. 725; Arruda VR, High KA: Trastornos de la coagulación, cap. 141, p. 732; Freedman JE, Loscalzo J: Trombosis arterial y venosa, cap. 142, p. 740; y Weitz JI: Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos, cap. 143, p. 745, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

65 Leucemias mieloides, mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (AML)

La leucemia mieloide aguda (AML) es una neoplasia maligna clonal de los precursores mieloides en la médula ósea en la que se acumulan células poco diferenciadas en la médula ósea y la circulación.

Los signos y síntomas aparecen por la ausencia de células maduras que produce la médula ósea en condiciones normales, incluidos granulocitos (susceptibilidad a infecciones) y plaquetas (susceptibilidad a hemorragia). Además, si circulan grandes cantidades de mieloblastos malignos inmaduros, pueden invadir órganos y en casos raros causan disfunción. Existen subtipos morfológicos claros (cuadro 65-1), con manifestaciones clínicas superpuestas. Es importante señalar la

CUADRO 65-1	Sistemas de clasificación de la leucemia mieloide aguda (AML)
	Clasificación de la Organización Mundial de la Salud[a]
	AML con anomalías genéticas recurrentes
	AML con t(8;21) (q22;q22); *RUNX1/RUNX1T1*[b]
	AML con inv (16)(p13.1;1q22) o t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*[b]
	Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*[b]
	AML con t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
	AML con t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
	AML con inv (3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2);*RPN1-EVI1*
	AML (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13);*RBM15-MKL1*
	Entidad provisonal: AML con NPM1 mutado
	Entidad provisional: AML con CEBPA mutado
	AML con cambios de mielodisplasia
	Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento
	AML sin más clasificación
	AML con diferenciación mínima
	AML sin maduración
	AML con maduración
	Leucemia mielomonocítica aguda
	Leucemia monoblástica y monocítica aguda
	Leucemia eritroide aguda
	Leucemia megacarioblástica aguda
	Leucemia basofílica aguda
	Panmielosis aguda con mielofibrosis
	Sarcoma mieloide
	Proliferaciones mieloides vinculadas al síndrome de Down
	Mielopoyesis anormal transitoria
	Leucemia mieloide del síndrome de Down
	Neoplasias blástica de células dendríticas plasmacitoides
	Leucemia aguda de linaje ambiguo
	Leucemia aguda indiferenciada
	Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11,20);*BCR-ABL11*
	Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); redisposición de *MLL*
	Leucemia aguda con fenotipo mixto, B/mieloide, NOS
	Leucemia aguda con fenotipo mixto, T/mieloide, NOS
	Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células asesinas (NK)
	Clasificación francoangloestadounidense (FAB)[c]
	M0: leucemia con diferenciación mínima
	M1: leucemia mieloblástica sin maduración
	M2: leucemia mieloblástica con maduración
	M3: leucemia promielocítica hipergranular
	M4: leucemia mielomonocítica
	M4Eo: variante, aumento en eosinófilos medulares anormales
	M5: leucemia monocítica
	M6: eritroleucemia (enfermedad de DiGuglielmo)
	M7: leucemia megacarioblástica

[a] Tomado de SH Swerdlow *et al.* (eds): *World Health Organization Classsification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, IARC Press, 2008.
[b] El diagnóstico es AML, sin importar el recuento de formas blásticas.
[c] JM Bennet *et al.*: *Ann Intern Med*, 1985;103:620.

propensión de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (APL) (FAB M3) a la hemorragia y coagulación intravascular diseminada, sobre todo durante la quimioterapia de inducción, a causa de la liberación de procoagulantes de sus gránulos citoplásmicos.

Incidencia y etiología

En Estados Unidos ocurrieron cerca de 20 830 casos en 2015. La AML representa cerca de 80% de las leucemias agudas en adultos. Se desconoce la causa en la mayor parte de los casos. Conforme el hombre envejece, pueden ocurrir mutaciones en las células madre normales que confieren ventaja proliferativa y establecen la hematopoyesis conocida como clonal. En el caso de esta última, el riesgo relativo para desarrollar leucemia aguda se incrementa, pero el riesgo absoluto es aún muy pequeño. Tres factores ambientales aumentan el riesgo: exposición crónica a benceno, exposición a radiación y tratamiento previo con alquilantes (sobre todo si acompañaron a la radioterapia) e inhibidores de la topoisomerasa II (p. ej., doxorrubicina y etopósido). La leucemia mieloide crónica (CML), la mielodisplasia y los síndromes mieloproliferativos pueden evolucionar a APL. Ciertas anormalidades genéticas se relacionan con variantes morfológicas particulares: t(15;17) con APL, inv(16) con leucemia eosinofílica; otras se presentan en varios tipos. Son frecuentes las alteraciones en el cromosoma 11q23 en las leucemias que se desarrollan después de la exposición a inhibidores de la topoisomerasa II. Se observan deleciones en los cromosomas 5 o 7 en leucemias subsiguientes a radiación más quimioterapia. La anormalidad genética particular tiene una influencia importante en el resultado terapéutico. La expresión de MDR1 (bomba de salida en resistencia a múltiples fármacos) es frecuente en los ancianos y tiene una influencia adversa en el pronóstico.

Datos clínicos y de laboratorio

Por lo general, los síntomas iniciales de la leucemia aguda han estado presentes menos de tres meses; en cerca de 25% de los pacientes con AML hubo un síndrome preleucémico. Los más frecuentes son los signos de anemia, palidez, fatiga, debilidad, palpitaciones y disnea de esfuerzo. El recuento de leucocitos puede ser bajo, normal o muy alto; no siempre hay blastocitos en la circulación: cuando el recuento leucocítico es $>100 \times 10^9$ de formas blásticas, puede haber leucoestasis en los pulmones y el cerebro. Son frecuentes las infecciones piógenas menores en la piel. La trombocitopenia causa hemorragia espontánea, epistaxis, petequias, hemorragia conjuntival, hemorragia gingival y equimosis, sobre todo cuando hay <20 000 plaquetas/μL. La anorexia y pérdida de peso son frecuentes, puede haber fiebre.

A menudo existen infecciones bacterianas y micóticas; el riesgo se intensifica cuando el recuento total de neutrófilos es <5 000/μL y la interrupción de las barreras mucosas o cutáneas agrava la susceptibilidad. Es posible que las infecciones sean asintomáticas en caso de leucopenia grave y se requiere un alto grado de sospecha clínica para descubrirlas.

Cerca de un tercio de los pacientes sufre hepatoesplenomegalia. La meningitis leucémica puede presentarse con cefalea, náusea, convulsiones, papiledema, parálisis de nervios craneales.

Las anomalías metabólicas posibles son hiponatremia, hipopotasemia, aumento en la deshidrogenasa láctica (LDH), hiperuricemia y (raras veces) acidosis láctica. Cuando el recuento de blastocitos en sangre periférica es muy alto, puede haber hiperpotasemia e hipoglucemia espurias (las células tumorales liberan potasio y consumen glucosa después de extraer la muestra sanguínea).

TRATAMIENTO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La masa de células leucémicas al momento de la presentación puede ser 10^{11}-10^{12} células; cuando la tasa total de células leucémicas desciende por debajo de aproximadamente 10^9, ya no pueden detectarse en sangre o médula ósea y el paciente parece estar en remisión completa (CR). Por tanto, para erradicar la leucemia el tratamiento enérgico debe continuar después del momento en que la masa celular inicial se reduce. Las fases típicas de la quimioterapia incluyen inducción de remisión y tratamiento posterior a remisión; el tratamiento dura alrededor de un año. En la figura 65-1 se muestra un algoritmo de tratamiento.

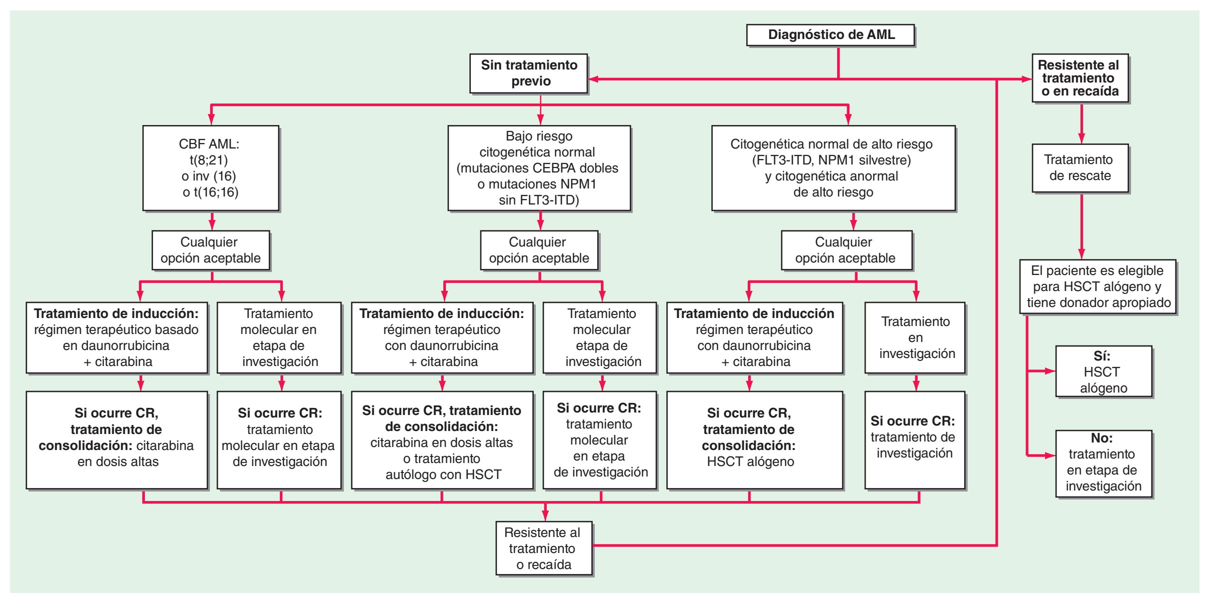


FIGURA 65-1 Diagrama de flujo para el tratamiento de los casos de leucemia mieloide aguda (AML) de diagnóstico reciente. Para todas las formas de AML, con excepción de la leucemia promielocítica aguda (APL), el tratamiento estándar incluye un régimen con siete días continuo de citarabina en goteo intravenoso (100 a 200 mg/m^2/d) y un ciclo de tres días de daunorrubicina (60 a 90 mg/m^2/día) con o sin fármacos adicionales. Puede utilizarse idarrubicina (12 a 13 mg/m^2/d) en lugar de daunorrubicina (no se muestra). Los pacientes que logran remisión completa (CR) se someten a tratamientos de consolidación después de la remisión, lo que incluye ciclos secuenciales de citarabina en dosis elevadas, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogas (HSCT), HSCT alógeno por los tratamientos novedosos, basados en el riesgo esperado de recaída (tratamiento con estratificación del riesgo). Los pacientes con APL (véase el texto para el tratamiento) por lo general reciben tretinoína y un régimen con trióxido de arsénico con o sin quimioterapia con antraciclinas y posiblemente tratamiento de mantenimiento con tretinoína. CBF, factor de unión nuclear; ITD, duplicación interna en tándem.

Es muy importante la atención de apoyo con transfusiones de eritrocitos y plaquetas [de donantes seronegativos para citomegalovirus (CMV), si el paciente es elegible para trasplante de médula ósea], al igual que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento oportunos y enérgicos de las infecciones. Los factores estimulantes de colonias ofrecen poco o ningún beneficio; algunos recomiendan su empleo en ancianos y en individuos con infecciones activas. La neutropenia febril debe tratarse con antibióticos de amplio espectro (p. ej., ceftazidima, 1 g c/8 h); si la neutropenia febril persiste más de siete días, debe agregarse anfotericina B.

Entre 60 y 80% de los pacientes alcanza la remisión inicial cuando se tratan con citarabina, 100 a 200 mg/m^2 al día en infusión continua durante siete días, y daunorrubicina, 45 mg/m^2 al día o idarrubicina, 12 a 13 mg/m^2 al día por tres días. La adición de etopósido mejora la duración de la remisión completa. La mitad de los pacientes tratados entra en CR con el primer ciclo terapéutico y otro 25% requiere dos ciclos. Entre 10 y 30% de los pacientes logra la supervivencia sin enfermedad durante cinco años y la curación probable. Los enfermos que llegan a la CR y tienen bajo riesgo de recaída [las células contienen t(8;21) o inv(16)] reciben tres o cuatro ciclos de citarabina. Aquellos con alto riesgo de recaída pueden considerarse para alotrasplante de médula ósea.

La respuesta al tratamiento después de la recaída es corta y el pronóstico para pacientes con recaída es malo. En APL, el trióxido de arsénico más ácido *trans*-retinoico (tretinoína) induce diferenciación de las células leucémicas y remisiones moleculares completas. Una pequeña proporción de pacientes pueden desarrollar síntomas pulmonares por el flujo lento de los granulocitos neoplásicos diferenciados en el pulmón. Los glucocorticoides pueden acelerar la recuperación de este síndrome.

El trasplante de médula ósea de un gemelo idéntico o de un hermano con antígeno leucocítico humano (HLA) idéntico es un tratamiento eficaz para AML. El protocolo típico consiste en quimioterapia en dosis alta ± radiación corporal total para eliminar la médula del hospedador, seguida de infusión de la médula del donante. Los riesgos son sustanciales (a menos que la médula sea de un gemelo idéntico). Las complicaciones incluyen enfermedad injerto contra hospedador, neumonitis intersticial, infecciones oportunistas (sobre todo CMV). La comparación entre el trasplante y las dosis altas de citarabina como tratamiento posterior a la remisión no muestra una clara ventaja para ninguna de las estrategias. Hasta 30% de los pacientes en etapa terminal con leucemia resistente alcanzan una posible curación con el trasplante; los pronósticos son mejores cuando el trasplante se realiza durante la remisión. Los resultados son mejores para niños y adultos jóvenes.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (CML)

La CML es una neoplasia maligna clonal que casi siempre se caracteriza por esplenomegalia y producción de grandes cantidades de granulocitos; al principio, la evolución es poco activa, pero deriva en una fase leucémica (crisis blástica) que tiene peor pronóstico que la AML *de novo*. La velocidad de progresión a la crisis blástica es variable; la supervivencia general promedio es de cuatro años a partir del diagnóstico.

Incidencia y etiología

En Estados Unidos ocurrieron cerca de 14 620 casos en 2015. Más de 90% tiene una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, lo que crea el cromosoma Filadelfia (Ph) y un producto génico de fusión llamado *BCR-ABL* (BCR proviene del cromosoma 9 y ABL del 22). La anomalía cromosómica aparece en todas las células derivadas de la médula ósea, salvo en los linfocitos T. La proteína producida por el gen quimérico pesa 210 kDa en la fase crónica y 190 kDa en la transformación blástica aguda. En algunos casos, la fase crónica es asintomática y los pacientes se presentan con leucemia aguda con el cromosoma Ph.

Datos clínicos y de laboratorio

Los síntomas aparecen en forma gradual: fatiga fácil, malestar, anorexia, molestia abdominal y saciedad temprana por el bazo crecido, transpiración excesiva. Unos cuantos pacientes se identifican de manera incidental por el aumento en el recuento de leucocitos, que casi siempre es >25 000/μL, con

el aumento causado por granulocitos y sus precursores hasta la etapa de mielocito; predominan las bandas y las formas maduras.

Los basófilos pueden constituir de 10 a 15% de las células en la sangre. El recuento plaquetario es normal o alto. A menudo hay anemia. La calificación de fosfatasa alcalina neutrofílica es baja. La médula es hipercelular, con hiperplasia de granulocitos. El recuento de blastocitos de la médula ósea es normal o un poco alto. Las concentraciones séricas de vitamina B_{12}, proteínas de unión con B_{12} y LDH se incrementan en proporción con los leucocitos. Cuando las cifras de leucocitos son altas, puede haber hiperpotasemia e hipoglucemia facticias.

Evolución natural

La fase crónica dura dos a cuatro años. La fase acelerada está marcada por anemia que no guarda proporción con la actividad de la enfermedad o el tratamiento. El recuento de plaquetas disminuye; aparecen otras anomalías citogénicas; el recuento de blastocitos aumenta. Casi siempre en seis a ocho meses aparece una crisis blástica evidente en la que cesa la maduración y predominan las formas blásticas. El cuadro clínico es el de la leucemia aguda. La mitad de los casos se convierte en AML, un tercio tiene manifestaciones morfológicas de leucemia linfoide, en 10% hay eritroleucemia y el resto tiene células indiferenciadas. La supervivencia en la crisis blástica a menudo es menor de cuatro meses.

TRATAMIENTO LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Los criterios de respuesta se muestran en el cuadro 65-2. El alotrasplante de médula ósea ofrece la posibilidad de curar la enfermedad en la fase crónica. Sin embargo, el primer tratamiento es imatinib, una molécula que inhibe la actividad de la tirosina cinasa del producto del gen quimérico. Una dosis oral diaria de 400 mg produce remisión hematológica completa en más de 90% y remisión citogenética en 76%. Si se cuenta con un donante compatible, es mejor hacer el trasplante cuando el paciente esté en remisión completa. Han surgido varios mecanismos de resistencia a imatinib y es poco probable que produzca remisiones completas cuando se usa solo. Sin embargo, el seguimiento no es suficiente para obtener conclusiones firmes.

Los individuos que ya no responden a imatinib a veces responden a otros inhibidores de la tirosina cinasa, como dasatinib (100 mg VO al día) o nilotinib (400 mg VO c/12 h). La mutación T315I en el gen *BCR/ABL* confiere resistencia a los tres inhibidores de la cinasa. Ponatinib (45

CUADRO 65-2 Criterios de respuesta en leucemia mieloide crónica

Hematológicos	
Respuesta completa[a]	Recuento leucocítico <10 000/μL, morfología normal
	Hemoglobina y recuento plaquetario normales
Respuesta incompleta	Recuento leucocítico ≥10 000/μL
Citogenéticos	Porcentaje de metafases en médula ósea con t(9;22))
Respuesta completa	0
Respuesta parcial	≤35
Respuesta menor	36–85[b]
Sin respuesta	85–100
Moleculares	Presencia de transcrito *BCR/ABL* por RT-PCR
Respuesta completa	Ninguna
Respuesta incompleta	Cualquiera

[a] La respuesta hematológica completa requiere la desaparición de esplenomegalia.
[b] En ocasiones se observa hasta 15% de metafases normales al momento del diagnóstico (cuando se analizan 30 metafases).
Abreviatura: RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

mg/d) es eficaz en pacientes con mutación T315I, pero han surgido preocupaciones con respecto a la toxicidad vascular. Alopurinol, 300 mg al día, evita la nefropatía por urato.

El único tratamiento curativo para la enfermedad es el alotrasplante de médula ósea con HLA compatible. No se sabe cuál es el momento óptimo para el trasplante, pero el trasplante en la fase crónica es más eficaz que cuando se hace en la fase acelerada o crisis blástica. El trasplante parece más eficaz en los individuos tratados en el año siguiente al diagnóstico. En 50 a 60% de los pacientes sometidos a trasplante puede lograrse la supervivencia de largo plazo sin enfermedad. La infusión de linfocitos de donantes puede restaurar la remisión en pacientes que recaen. En enfermos sin un donante compatible, puede ser útil el trasplante autólogo con citoblastos de sangre periférica. El tratamiento de pacientes en crisis blástica con imatinib puede inducir respuesta, pero no son duraderas.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (MDS)

Estas anomalías clonales de las células medulares se caracterizan por grados variables de citopenias que afectan a una o más líneas celulares. El **cuadro 65-3** muestra la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los síndromes mielodisplásicos. Otros términos que se han usado para describir una o más de las entidades incluyen *preleucemia* y *leucemia oligoblástica*.

Incidencia y etiología

Cada año ocurren cerca de 3 000 casos, sobre todo en personas >50 años de edad (mediana de edad, 68). Como en la AML, la exposición a benceno, radiación y antineoplásicos puede causar síndromes mielodisplásicos (MDS). Existen anormalidades cromosómicas hasta en 80% de los casos, incluidas deleción de parte o de todos los cromosomas 5, 7 y 9 (con menor frecuencia, 20 o 21), y la adición de parte o de todo el cromosoma 8. Las mutaciones en los genes que participan en el corte y empalme de RNA, como *SF3B1* tienen resultados más favorables; las mutaciones en los genes que participan en la AML, como *RUNX* y *ASXL1* tienen peor pronóstico.

Datos clínicos y de laboratorio

Los síntomas dependen de los linajes afectados. Cerca de 85% de los pacientes tiene anemia, 50% tiene neutropenia y un tercio tiene trombocitopenia. Las manifestaciones patológicas de los MDS son médula celular con grados variables de atipia citológica, que incluye maduración nuclear tardía, maduración citoplásmica anormal, acumulación de sideroblastos anillados (mitocondrias cargadas con hierro alrededor del núcleo), megacariocitos con uno o dos lóbulos, micromegacariocitos y aumento de mieloblastos. El cuadro 65-3 muestra las manifestaciones que permiten identificar entidades distintas. El pronóstico se define por el porcentaje de blastocitos en la médula, el cariotipo y los linajes afectados. En el **cuadro 65-4** se muestra el *International Prognostic Scoring System*.

TRATAMIENTO SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

El alotrasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo y puede curar a 60% de los que se someten al procedimiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con MDS son demasiado viejos para recibir el trasplante. La 5-azacitidina (75 mg/m^2 al día × 7, cada cuatro semanas) puede retrasar la transformación a AML ocho a 10 meses. La decitabina (15 mg/m^2 en infusión IV continua c/8 h al día × 3, cada seis semanas) puede inducir respuestas que duran una mediana de un año en 20% de los casos. La lenalidomida (10 mg al día), un análogo de la talidomida con menos efectos en el sistema nervioso central, hace que una parte de los enfermos con el síndrome 5q- dejen de depender de las transfusiones. Los sujetos con concentraciones bajas de eritropoyetina a veces responden a la eritropoyetina y una minoría de pacientes con neutropenia responde al factor estimulante de colonias de granulocitos. La atención de apoyo es la piedra angular del tratamiento.

CUADRO 65-3 Clasificación de la organización mundial de la salud de los síndromes/neoplasias mielodisplásicas

Nombre	Proporción de pacientes con MDS calculada por la OMS	Sangre periférica: características principales	Médula ósea: características principales
Citopenias resistentes al tratamiento con displasia de un solo linaje (RCUD):			
Anemia resistente (RA)	10 a 20%	Anemia con <1% de blastos	Displasia eritroide de un solo linaje (en ≥10% de las células) con <5% de blastos
Neutropenia resistente (RN)	<1 %	Neutropenia con <1% de blastos	Displasia granulocítia de un solo linaje con <5% de blastos
Trombocitopenia resistente (RT)	<1 %	Trombocitopenia con <1% de blastos	Displasia megacariocítica de un solo linaje con <5% de blastos
Anemia resistente con sideroblastos con forma de anillos (RARS)	3 a 11%	Anemia Sin blastos	Displasia eritroide de un solo linaje con ≥15% de precursore eritroides son sideroblastos con forma de anillo y <5% de blastos
Citopenias resistentes con displasia de linajes múltiples (RCMD)	30%	Citopenia con <1% de blastos Sin cuerpos de Auer	Displasia de un solo linaje +- sideroblastos con <5% de blastos Sin cuerpos de Auer
Anemia resistente con exceso de blastos, tipo 1 (RAEB-1)	40%	Citopenia con <5% de blastos Sin cuerpos de Auer	Displasia de uno o múltiples linajes
Anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos, tipo 2 (RAEB-2)		Citopenia con 5-19% de blastos ± cuerpos de Auer	Displasia de uno o múltiples linajes con 10 a 19% de blastos ± cuerpos de Auer
MDS con del(5q) aislada	Raro	Anemia Plaquetas normales o elevadas <1% de blastos	Deleción aislada del cromosoma 5q31 Anemia; megacariocitos hipolobados <5% de blastos

MDS infantil, incluida la citopenia infantil resistente (*provisional*) (RCC)	1%	Pancitopenia	<5% de blastos medulares para RCC La médula por lo general es hipocelular
MDS no clasificable (MDS-U)	¿?	Citopenia ≤1% de blastos	No pertenece a otras categorías Displasia <5% de blastos En ausencia de displasia, cariotipo ligado a MDS

Nota: Si los blastos en sangre periférica son de 2 a 4%, el diagnóstico es RAEB-1 aunque los blastos medulares sean <5%. En presencia de cuerpos de Auer, la OMS considera el diagnóstico de RAEB-2 cuando la proporción de blastos es <20% (incluso <10%), AML cuando se observan <20% de blastos. Para todos los subtipos, los monocitos de sangre periférica son $<1 \times 10^9$/L. Algunas veces se observa bicitopenia en los subtipos de RCUD, pero la pancitopenia con displasia medular de un solo linaje se debe clasificar como MDS-U. La MDS por tratamiento (t-MDS) ya sea por alquilantes, topoisomerasa II (t-MDS/t-AML) en la clasificación de AML según la OMS y lesiones precursoras. La lista de este cuadro no incluye a las categorías que se superponen con MDS/neoplasia mieloproliferativa como leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil y la entidad RARS provisional con trombosis.
Abreviatura: MDS, síndrome mielodisplásico.

CUADRO 65-4 Sistema pronóstico internacional (IPSS)

	Puntuación				
Variable pronóstica	**0**	**0.5**	**1**	**1.5**	**2**
Blastos de médula ósea (%)	<5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariotipo[a]	Buena	Intermedio	Deficiente		
Citopenia[b] (linajes afectados)	0 o 1	2 o 3			
Puntuación de riesgo en el grupo	**Puntuación**				
Baja	0				
Intermedia-1	0.5-1				
Intermedia-2	1.5-2				
Elevada	≥2.5				

[a] Buena, normal, -Y, del(5q), del(20q); mala, compleja (≥3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7; intermedio, todas las demás anomalías.
[b] Citopenias definidas como hemoglobina <100 g/L, recuento plaquetario < 100 000/µL, recuento de neutrófilos absolutos <1 500/µL.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS

Los tres síndromes mieloproliferativos principales son policitemia vera, mielofibrosis idiopática y trombocitosis esencial. Todos son trastornos clonales de las células madre hemopoyéticas y todos se relacionan con una mutación en la cinasa *JAK2* (V617F) que conduce a la activación de la cinasa. La mutación se encuentra en 90% de los pacientes con policitemia vera y en casi 45% de aquellos con mielofibrosis idiopática y trombocitosis esencial.

POLICITEMIA VERA

Es el síndrome mieloproliferativo más frecuente; se caracteriza por aumento en la masa de eritrocitos, esplenomegalia masiva y manifestaciones clínicas relacionadas con aumento de la viscosidad sanguínea, incluidos síntomas neurológicos (vértigo, tinnitus, cefalea, trastornos visuales) y trombosis (infarto miocárdico, accidente vascular cerebral, enfermedad vascular periférica; pocas veces, mesentérica y hepática). Debe distinguirse de otras causas de incremento de la masa de eritrocitos (cap. 45). La forma más fácil de hacerlo es mediante la cuantificación de la concentración sérica de eritropoyetina. La policitemia vera se acompaña de concentraciones muy bajas de eritropoyetina; en otras causas de eritrocitosis, la concentración de esta hormona es alta. Hoy en día se encuentran ampliamente disponibles estudios clínicos para valorar las mutaciones *JAK2* (V617F). Los pacientes reciben tratamiento eficaz con flebotomía. Algunos sujetos requieren esplenectomía para controlar los síntomas y aquellos con prurito intenso a veces se benefician con psoralenos y luz ultravioleta. En 20% se desarrolla mielofibrosis, en menos de 5%, leucemia aguda. Se encuentra en pruebas clínicas ruxolitinib, un inhibidor de JAK1 y de *JAK2*.

MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA

Esta entidad muy poco frecuente se caracteriza por fibrosis medular, metaplasia mieloide con hemopoyesis extramedular y esplenomegalia. El estudio de un frotis sanguíneo revela eritrocitos en forma de gota, eritrocitos nucleados y algunas formas granulocíticas tempranas, incluidos promielocitos. Sin embargo, muchas entidades pueden causar fibrosis medular y hemopoyesis extramedular, por lo que el diagnóstico de mielofibrosis idiopática primaria se establece solo cuando ya se descartaron las otras múltiples causas potenciales. Las enfermedades siguientes se incluyen en el diagnóstico diferencial: CML, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, cáncer metastásico a la médula (sobre todo de mama y próstata), infección (sobre todo infecciones granulomatosas) y leucemia de células vellosas. En términos generales se utiliza tratamiento de sostén; los inhibidores

novedosos de *JAK2* y de la telomerasa han mostrado actividad para reducir la esplenomegalia y la fibrosis de la médula ósea en algunos casos; sin embargo, ningun estudio clínico ha mostrado una farmacoterapia particular para mejorar la supervivencia. Los casos que no tienen mutaciones de *JAK2* a menudo tienen mutaciones en *CALR*.

TROMBOCITOSIS ESENCIAL

Suele descubrirse en forma incidental en un recuento plaquetario de rutina en una persona asintomática. Al igual que la mielofibrosis, muchos trastornos pueden aumentar la cifra de plaquetas; el diagnóstico es de exclusión. El recuento plaquetario debe ser >500 000/μL y es preciso que se descarten las causas conocidas de trombocitosis, incluidos CML, deficiencia de hierro, esplenectomía, tumores malignos, infección, hemorragia, policitemia vera, mielodisplasia y recuperación de deficiencia de vitamina B_{12}. Aunque casi siempre permanecen asintomáticos, los pacientes deben recibir tratamiento si padecen cefalea migrañosa, isquemia cerebral transitoria u otras manifestaciones de enfermedad hemorrágica o trombótica. El interferón α es un tratamiento eficaz, al igual que anagrelida e hidroxiurea. No debe administrarse el tratamiento sólo porque el recuento absoluto de plaquetas es alto, en ausencia de otros síntomas las mutaciones *JAK2* y *CALR* representan casi 80% de los casos; las mutaciones *MPL*, casi 10%.



Para una revisión más detallada, véase Young NS: Síndromes por falla de la médula ósea, incluidas anemia aplásica y mielodisplasia, cap. 130, p. 662; Spivak JL: Policitemia vera y otras neoplasias mieloproliferativas, cap. 131, p. 672; y Marcucci G, Bloomfield CD: Leucemia mieloide aguda, cap. 132, p. 678; Kantarjian H, Cortes J: Leucemia mieloide crónica cap. 133, p. 687, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

66 Neoplasias malignas linfoides

DEFINICIÓN

Las neoplasias linfoides casi siempre representan la contrapartida celular maligna en etapas distintas de diferenciación linfocítica normal. Cuando la afectación de la médula ósea y la sangre periférica dominan el cuadro clínico, la enfermedad se clasifica como *leucemia linfoide*. Cuando la afectación principalmente ocurre en los ganglios linfáticos y otras localizaciones extraganglionares, la enfermedad se denomina *linfoma*. A veces no es clara la diferenciación entre linfoma y leucemia; por ejemplo, el linfoma linfocítico pequeño y la leucemia linfoide crónica son neoplasias del mismo tipo celular y se distinguen en forma arbitraria con base en la cantidad absoluta de linfocitos en sangre periférica ($>5 \times 10^9$/L define la leucemia).

CLASIFICACIÓN

Históricamente, las neoplasias linfoides han tenido clasificaciones patológicas independientes basadas en el síndrome clínico; los linfomas según los sistemas de Rappaport, Kiel o *Working Formulation*; las leucemias agudas según el sistema francoangloestadounidense (*French-American-British*, FAB); la enfermedad de Hodgkin según la clasificación de Rye. En general, los mielo-

mas no se subdividen según los rasgos patológicos de las células neoplásicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un sistema de clasificación unificador que reúne todas las neoplasias linfoides en el mismo marco. Aunque el nuevo sistema basa las definiciones de entidades patológicas en los rasgos histológicos, las anormalidades genéticas, el fenotipo inmunitario y las manifestaciones clínicas, su organización se basa en la célula de origen (linfocito B o T) y en la etapa de maduración (precursor o madura) del tumor, características que tienen poco valor para el médico clínico. El **cuadro 66-1** lista las entidades nosológicas de acuerdo con un esquema de mayor utilidad clínica basado en las manifestaciones clínicas y la evolución natural de las enfermedades.

INCIDENCIA

La incidencia de los tumores linfoides va en aumento. En 2015 se diagnosticaron casi 127 000 casos en Estados Unidos (**fig. 66-1**).

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa de la gran mayoría de las neoplasias linfoides. Las células malignas son monoclonales y a menudo contienen múltiples anormalidades genéticas. Algunas alteraciones genéticas son características de entidades histológicas particulares: t(8;14) en el linfoma de Burkitt; t(14;18) en el linfoma folicular; t(11;14) en el linfoma de células del manto; t(2;5) en el linfoma de células anaplásicas grandes; translocaciones o mutaciones que afectan *bcl*-6 en 3q27 en el linfoma difuso de células grandes, y otros. En la mayor parte de los casos, las translocaciones implican la inserción de un segmento de un cromosoma distante en los genes del receptor antigénico (ya sea un receptor para inmunoglobulina o de linfocito T) durante el reordenamiento de los segmentos génicos que forman los receptores.

Tres virus pueden causar algunos tumores linfoides sólidos: virus Epstein-Barr (EBV), herpesvirus humano 8 (HHV-8) (ambos virus de la familia herpes) y el virus linfotrópico humano de linfocitos T tipo I (HTLV-I, un retrovirus). El EBV tiene una relación importante con el linfoma de Burkitt africano y los linfomas que complican las inmunodeficiencias (relacionadas con enfermedad o yatrógenas); asimismo tiene una relación incierta con la enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta y el linfoma angiocéntrico. HHV-8 causa una entidad rara, el linfoma de cavidades, sobre todo en individuos con sida. HTLV-I se relaciona con leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. Tanto el virus como la enfermedad son endémicos del suroeste de Japón y el Caribe.

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* se asocia al tejido linfoide relacionado con la mucosa (MALT) y tal vez con linfoma gástrico de células grandes. La erradicación de la infección produce remisiones duraderas en cerca de la mitad de los pacientes con MALT gástrico. Los linfomas MALT de otras localizaciones se relacionan con infección (anexos oculares, *Chlamydia psittaci*; intestino delgado, *Campylobacter jejuni*; piel, *Borrelia*) o autoinmunidad (glándulas salivales, síndrome de Sjögren; glándula tiroides, tiroiditis de Hashimoto).

Las inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas y los trastornos autoinmunitarios predisponen a las personas al linfoma. Éste es 17 veces más frecuente en personas infectadas con VIH que en las no infectadas con el virus. La incidencia de linfoma es más alta en granjeros y personas que trabajan con carne; la enfermedad de Hodgkin es más frecuente en trabajadores de madera.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La biopsia por escisión es el procedimiento diagnóstico estándar; debe obtenerse tejido adecuado. El tejido se somete a tres tipos de estudios: 1) microscopia óptica para discernir el patrón de crecimiento y las características morfológicas de las células malignas; 2) citometría de flujo para valoración del fenotipo inmunitario, y 3) estudios genéticos (citogenética, secuencia de DNA). Los aspirados con aguja de tumoraciones ganglionares o extraganglionares no son procedimientos diagnósticos adecuados. El diagnóstico de leucemia y la estadificación del linfoma incluye biopsias generosas de la médula ósea de ambas crestas iliacas. El diagnóstico diferencial de la adenopatía se revisa en el **capítulo 44**.

CUADRO 66-1 Esquema clínico de neoplasias linfoides
Leucemias/linfomas linfoides crónicos
Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (99% linfocitos B, 1% linfocitos T)
Leucemia prolinfocítica (90% linfocitos B, 10% linfocitos T)
Leucemia de linfocitos granulares grandes [80% linfocitos citolíticos naturales (NK), 20% linfocitos T]
Leucemia de células vellosas (99 a 100% linfocitos B).
Linfoma de baja malignidad
Linfoma de células del centro folicular, grados I y II (100% linfocitos B)
Linfoma linfoblástico/macroglobulinemia de Waldenström (100% linfocitos B)
Linfoma de la zona marginal (100% linfocitos B)
Extraganglionar [linfoma del tejido linfático relacionado con la mucosa (MALT)]
Ganglionar (linfoma monocitoide de linfocitos B)
Linfoma de la zona marginal esplénica
Linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide) (100% linfocitos T)
Linfoma de gran malignidad
Linfoma difuso de células grandes (85% linfocitos B, 15% linfocitos T, incluye inmunoblástico)
Linfoma de células del centro folicular, grado III (100% linfocitos B)
Linfoma de células del manto (100% linfocitos B)
Linfoma mediastínico primario (tímico) de células grandes B (100% linfocitos B)
Linfoma semejante a Burkitt (100% linfocitos B)
Linfoma periférico de linfocitos T (100% de linfocitos T)
Linfoma angioinmunoblástico (100% linfocitos T)
Linfoma angiocéntrico (80% linfocitos T, 20% linfocitos NK)
Linfoma intestinal de linfocitos T (100% linfocitos T)
Linfoma anaplásico de células grandes (70% linfocitos T, 30% células nulas)
Leucemias linfoideas/linfomas agudos
Leucemia/linfoma de precursores linfoblásticos (80% linfocitos T, 20% linfocitos B)
Leucemia/linfoma de Burkitt (100% linfocitos B)
Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (100% linfocitos T)
Trastornos de células plasmáticas (100% linfocitos B)
Gammopatía monoclonal de importancia no precisada
Plasmacitoma solitario
Plasmacitoma extramedular
Mieloma múltiple
Leucemia de células plasmáticas
Enfermedad de Hodgkin (células originadas sobre todo de linfocitos B)
Predominio linfocítico
Esclerosis nodular
Celularidad mixta
Depleción linfocitaria

Abreviaturas: MALT, tejido linfático relacionado con la mucosa; NK, linfocitos citolíticos naturales.

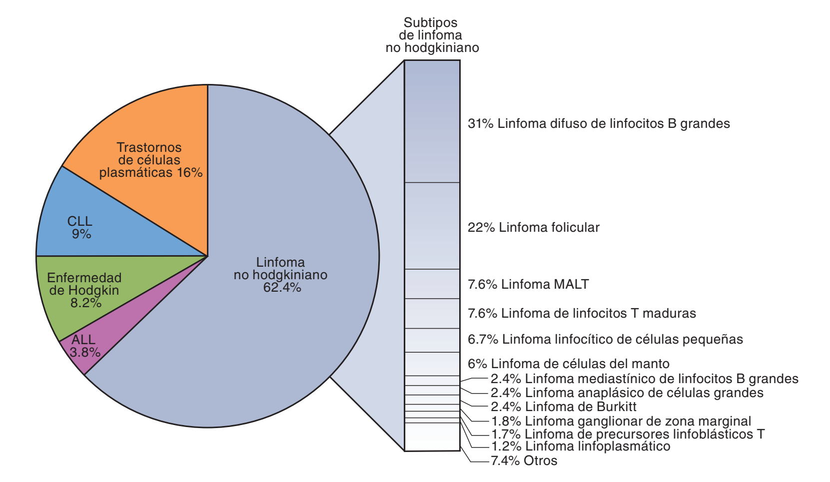


FIGURA 66-1 Frecuencia relativa de neoplasias malignas linfoideas. ALL, leucemia linfoide aguda; CLL, leucemia linfoide crónica; MALT, tejido linfoide asociado a la mucosa.

La estadificación varía con el diagnóstico. En la leucemia aguda, el recuento de células blásticas en sangre periférica es el dato más significativo para valorar el pronóstico. Los linfomas no Hodgkin tienen cinco factores pronósticos clínicos; los linfomas de poca o de gran malignidad comparten tres de éstos: el estadio (etapa) avanzado, concentración alta de lactato deshidrogenasa (LDH) y edad >60 años. En el linfoma folicular, los últimos dos factores son hemoglobina <120 g/L (<12 g/100 mL) y afectación en más de cuatro sitios ganglionares. En el linfoma de gran malignidad, la afectación en más de un sitio extraganglionar y el estado funcional establecen el pronóstico. En el mieloma, la concentración sérica de paraproteína, creatinina y microglobulina β_2 pronostican la supervivencia.

LEUCEMIAS/LINFOMAS LINFOIDES CRÓNICOS

La mayor parte de estas entidades presenta una evolución natural de años. (La leucemia prolinfocítica es muy poco común y puede ser muy agresiva.) La leucemia linfocítica crónica (CLL) es la entidad más frecuente en este grupo (casi 15 000 casos/año en Estados Unidos) y la leucemia más frecuente en países occidentales.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (CLL)

Por lo general se presenta como linfocitosis asintomática en individuos >60 años. La célula maligna es un linfocito B CD5+ que parece un linfocito pequeño normal. La trisomía 12 es la anormalidad genética más frecuente. El pronóstico se relaciona con el estadio, que se determina esencialmente por el grado en el que las células tumorales rebasan a los elementos hematopoyéticos en la médula (cuadro 66-2). Las células infiltran los ganglios y el bazo, así como la médula. El daño ganglionar puede relacionarse con la expresión de una molécula de adhesión que permite que las células permanezcan en el ganglio, en lugar de recircular. A menudo los pacientes tienen hipogammaglobulinemia. Hasta 20% tiene anticuerpos autoinmunitarios que pueden ocasionar anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia o aplasia de eritrocitos. La muerte se produce por infección, insuficiencia medular o enfermedades intercurrentes. La enfermedad evoluciona a linfoma de gran malignidad (síndrome de Richter) que no responde al tratamiento, en 5% de los casos.

Pueden existir subgrupos de CLL dependientes de que la inmunoglobulina expresada por la célula tumoral tenga mutaciones (evolución más indolente, buen pronóstico) o que conserve la

CUADRO 66-2 Estadificación de la leucemia linfocítica crónica de linfocitos *b* y relación con la supervivencia

Estadio (etapa)	Manifestaciones clínicas	Mediana de supervivencia, años
RA1		
0	Linfocitosis	12
I	Linfocitosis + adenopatía	9
II	Linfocitosis + esplenomegalia	7
III	Anemia	1-2
IV	Trombocitopenia	1-2
BINET		
A	Sin anemia/trombocitopenia, <3 sitios afectados	>10
B	Sin anemia/trombocitopenia, >3 sitios afectados	5
C	Anemia y/o trombocitopenia	2

secuencia de la línea germinal (evolución más agresiva, mala respuesta al tratamiento). Los métodos para distinguir los dos subgrupos en la clínica no están bien definidos; los tumores CD38+ tienen peor pronóstico. La expresión de ZAP-70, una tirosina cinasa intracelular cuya presencia es normal en los linfocitos T y se expresa en forma anormal en cerca de 45% de los casos de CLL, tal vez sea una mejor manera de definir los subgrupos pronósticos. Los casos ZAP-70 positivo casi siempre requieren tratamiento en tres a cuatro años después del diagnóstico; los casos negativos para ZAP-70 no suelen requerir tratamiento durante ocho a 11 años.

TRATAMIENTO LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Por lo general, se ofrece tratamiento hasta que aparece anemia o trombocitopenia. En ese momento están indicadas las pruebas para valorar la causa de la anemia o la trombocitopenia. El descenso en el recuento de eritrocitos o plaquetas secundario a la destrucción periférica puede tratarse con esplenectomía o glucocorticoides, sin tratamiento citotóxico en muchos casos. Si el mecanismo es la sustitución de médula ósea, está indicado el tratamiento citotóxico. La fludarabina, 25 mg/m^2/d por vía IV por cinco días cada cuatro semanas, induce respuestas en cerca de 75% de los pacientes y respuesta completa en la mitad. El rituximab (375 a 500 mg/m^2 el día 1), fludarabina (25 mg/m^2 los días 2-4 del ciclo 1 y 1-3 de los ciclos subsiguientes) más ciclofosfamida (250 mg/m^2 con fludarabina) inducen respuesta completa en casi 70% de los casos, pero el régimen se acompaña de toxicidad medular significativa. Los glucocorticoides aumentan el riesgo de infección sin aumentar el beneficio antitumoral en forma sustancial. La inmunoglobulina IV (IVIg) mensual reduce mucho el riesgo de infección grave, pero es costosa y casi siempre se reserva para pacientes que presentaron una infección grave. Los fármacos alquilantes también tienen actividad contra el tumor. Ibrutinib, un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton tiene gran actividad contra CLL y algunos autores la utilizan como tratamiento primario. La intención del tratamiento es paliativa en la mayor parte de los casos. Los pacientes jóvenes pueden ser elegibles para tratamiento con dosis altas y trasplante autólogo o alogénico de células hemopoyéticas; se ha descrito supervivencia sin enfermedad a largo plazo. El minitrasplante, en el que el régimen preparatorio produce supresión medular, pero no ablación, puede ser menos tóxico y tan activo o más en el tratamiento de la enfermedad que un régimen de dosis altas. Los anticuerpos monoclonales alemtuzumab (con actividad contra CD52) y rituximab, obinutuzumab y ofatumumab (todos con actividad contra CD20) también tienen actividad como fármaco único o en combinación con clorambucilo.

Véanse los capítulos 134 y 135e en Harrison, *Principios de medicina interna* 19a edición para obtener una descripción de las entidades menos frecuentes.

LINFOMAS DE BAJA MALIGNIDAD

Estas entidades tienen una evolución natural medida de años. La mediana de supervivencia es cercana a 14 años. El linfoma folicular es el más frecuente de los linfomas de poca malignidad; representa casi un tercio de todas las neoplasias malignas linfoides.

LINFOMA FOLICULAR

Casi siempre se manifiesta como linfadenopatía periférica indolora y a menudo afecta varias regiones ganglionares. Los "síntomas B" (fiebre, sudoración, pérdida de peso) aparecen en 10%, con menor frecuencia que en la enfermedad de Hodgkin. En cerca de 25%, los ganglios presentan exacerbaciones y remisiones antes que el paciente busque atención médica. La mediana de edad es 55 años. Al momento del diagnóstico, la enfermedad ya está diseminada en 85% de los casos. El hígado y la médula ósea son localizaciones extraganglionares de afectación frecuente.

El tumor tiene un patrón de crecimiento folicular o nodular, reflejo de que la célula maligna tiene su origen en el centro folicular. La mutación t(14;18) está presente en 85% de los casos, lo que deriva en la expresión excesiva de bcl-2, una proteína implicada en la prevención de la muerte celular programada. La célula B del centro folicular normal experimenta una mutación activa en las regiones variables de inmunoglobulina en un esfuerzo por generar anticuerpos con mayor afinidad para el antígeno seleccionado. Las células de linfoma folicular también tienen una tasa alta de mutación que conduce a la acumulación de daño genético. Con el tiempo, los linfomas foliculares acumulan un daño genético suficiente (p. ej., p53 mutada) para acelerar su crecimiento y convertirse en linfomas difusos de linfocitos B grandes que a menudo son resistentes al tratamiento. La mayoría de los pacientes que muere por linfoma tuvo transformación histológica. Esta transformación ocurre a un ritmo cercano a 7% por año y se atribuye a la enfermedad, no al tratamiento. La tasa de progresión histológica ha disminuido conforme ha mejorado el tratamiento.

TRATAMIENTO LINFOMA FOLICULAR

Sólo 15% de los pacientes tiene enfermedad localizada, pero casi todos estos sujetos pueden curarse con radioterapia. Aunque muchas opciones terapéuticas inducen regresión tumoral en pacientes con enfermedad en estadio avanzado, la curación de la enfermedad ha sido difícil. Todas las opciones se consideran adecuadas: ausencia de tratamiento, agentes alquilantes individuales, análogos de nucleósidos (fludarabina, cladribina), quimioterapia combinada, radioterapia y agentes biológicos [interferón (IFN) α, anticuerpos monoclonales como rituximab, anti-CD20]. Más de 90% de los pacientes responde al tratamiento; se observan respuestas completas en 50 a 75% de los pacientes que reciben tratamiento enérgico. La mediana de remisión en enfermos tratados con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (CHOP) más rituximab es mayor de seis años. Bendamustina más rituximab es una combinación activa. En la actualidad, los pacientes más jóvenes reciben un tratamiento experimental con dosis altas y alotrasplante o minitrasplante de citoblastos hemopoyéticos. Aún no está claro si este régimen es curativo. La radioinmunoterapia con isótopos guiados por anticuerpo contra CD20 (ibritumomab tiuxetán, In^{111}; toxitumomab, I^{131}) puede inducir respuestas duraderas. La quimioterapia combinada con o sin mantenimiento con interferón prolonga la supervivencia y retrasa o previene la progresión histológica, sobre todo en pacientes con rasgos de mal pronóstico. Parece que las remisiones son más duraderas con la quimioterapia más rituximab; algunos datos sugieren que las reemisiones prolongadas mejoran la supervivencia.

Véanse los capítulos 134 y 135e en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed., para obtener una descripción de los demás linfomas de poca malignidad.

LINFOMAS DE GRAN MALIGNIDAD

Muchas entidades patológicas comparten una evolución natural agresiva; la mediana de supervivencia sin tratamiento es de seis meses y casi todos los pacientes no tratados mueren antes de un año. Es probable que los sujetos presenten adenopatía asintomática o síntomas relacionados con la

afectación de cualquier localización ganglionar o extraganglionar; la afectación mediastínica puede causar síndrome de vena cava superior o taponamiento pericárdico; los ganglios retroperitoneales a veces obstruyen los uréteres; las tumoraciones abdominales pueden causar dolor, ascitis u obstrucción o perforación gastrointestinal; la afectación del sistema nervioso central (SNC) produce confusión, signos de nervios craneales, cefaleas, convulsiones y compresión de la médula espinal; la afectación ósea causa dolor o fracturas patológicas. Cerca de 45% de los pacientes tiene síntomas B.

El linfoma difuso de linfocitos B grandes es el diagnóstico histológico más frecuente entre los linfomas de gran malignidad y supone 35 a 45% de todos los linfomas. Los linfomas agresivos en conjunto representan casi 60% de todos los tumores linfoides. Cerca de 85% de los linfomas agresivos se origina en linfocitos B maduros; 15% proviene de linfocitos T periféricos (postímicas).

ESTUDIO DEL PACIENTE
Linfoma de gran malignidad

La biopsia diagnóstica precoz es crucial. El estudio del paciente se dirige según los síntomas y patrones conocidos de enfermedad. Los pacientes con afectación del anillo de Waldeyer deben someterse a valoración cuidadosa del tubo digestivo. Los pacientes con afectación ósea o medular deben someterse a punción lumbar para valorar si hay afectación meníngea en el sistema nervioso central.

TRATAMIENTO LINFOMAS DE GRAN MALIGNIDAD

Los linfomas de gran malignidad localizados casi siempre se tratan con cuatro ciclos de quimioterapia combinada CHOP, con o sin radioterapia del campo afectado. Cerca de 85% de estos pacientes se cura. Parece que el régimen CHOP más rituximab es incluso más eficaz que CHOP con radioterapia. El tratamiento específico para pacientes con enfermedad más avanzada es motivo de controversia. El régimen de elección para la enfermedad en estadio avanzado es CHOP + rituximab. El resultado depende de la masa tumoral (casi siempre medida por las concentraciones de LDH, estadificación y el número de sitios extraganglionares) y la reserva fisiológica (por lo general medida por la edad y el estado de Karnofsky) (cuadro 66-3). El régimen CHOP + rituximab cura a casi dos tercios de los pacientes. El uso de un régimen de quimioterapia secuencial con dosis altas en sujetos con enfermedad de riesgo intermedio-alto y alto ha permitido la supervivencia a largo plazo en casi 75% de los pacientes en algunas instituciones. Otros estudios no confirman la importancia del tratamiento en dosis altas.

Alrededor de 30 a 45% de los pacientes que no se cura con la quimioterapia combinada estándar inicial se puede beneficiar con tratamiento en dosis altas y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Se requieren estrategias especializadas para los linfomas en ciertos sitios (p. ej., SNC, estómago) o en ciertas circunstancias complicadas (p. ej., enfermedad concurrente, sida). Los linfomas que aparecen en individuos con inmunodepresión yatrógena a veces remiten cuando se suspenden los inmunodepresores. Los linfomas que aparecen después de alotrasplante de médula ósea remiten con infusiones de leucocitos de donante.

Los enfermos con linfoma voluminoso de gran malignidad y crecimiento rápido en ocasiones experimentan síndrome de lisis tumoral con el tratamiento (cap. 25); las medidas profilácticas (hidratación, alcalinización urinaria, alopurinol, rasburicasa) pueden salvar la vida.

LEUCEMIAS/LINFOMAS LINFOIDES AGUDOS

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA Y LINFOMA LINFOBLÁSTICO AGUDO

Estas enfermedades son más frecuentes en niños que en adultos (alrededor de 6 000 casos en total por año en Estados Unidos). La mayoría de los pacientes tiene células tumorales que parecen de origen tímico; es probable que existan tumoraciones mediastínicas. Por lo general, los pacientes presentan síntomas de insuficiencia medular de inicio agudo (palidez, astenia, hemorragia, fiebre,

CUADRO 66-3 Índice internacional pronóstico para linfoma no Hodgking

Cinco factores clínicos de riesgo:	
Edad ≥60 años	
Concentración sérica alta de lactato deshidrogenasa	
Estado de desempeño ≥2 (ECOG) o ≤70 (Karnofsky)	
Etapa de Ann Arbor III o IV	
>1 sitio de afectación extraganglionar	
A los pacientes se les asigna un número por cada factor de riesgo presente	
Los pacientes se agrupan de manera distinta según el tipo de linfoma	
Para linfoma difuso de linfocitos B grandes:	
0, 1 factor = riesgo bajo:	35% de los casos; supervivencia a 5 años, 73%
2 factores = riesgo bajo-intermedio:	27% de los casos; supervivencia a 5 años, 51%
3 factores = riesgo intermedio-alto:	22% de los casos; supervivencia a 5 años, 43%
4, 5 factores = riesgo alto:	16% de los casos; supervivencia a 5 años, 26%
Para linfoma difuso de linfocitos B tratado con R-CHOP:	
0 factor = muy bueno:	10% de los casos; supervivencia a 5 años, 94%
1, 2 factores = bueno:	45% de los casos; supervivencia a 5 años, 79%
3, 4, 5 factores = malo	45% de los casos; supervivencia a 5 años, 55%

Abreviaturas: ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; NHL, linfoma no Hodgkin; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona.

infección). Son frecuentes la hepatoesplenomegalia y adenopatías. Es posible que los varones presenten crecimiento testicular, reflejo de la infiltración leucémica. Puede haber afectación meníngea en el momento del diagnóstico o desarrollarse más tarde. En ocasiones hay incremento de LDH, hiponatremia e hipopotasemia, además de anemia, trombocitopenia y cifras altas de blastocitos en sangre periférica. Es más frecuente que las células leucémicas sean de tipo FAB L2 en adultos que en niños, en los que predomina el tipo L1. El diagnóstico de leucemia requiere la presencia de al menos 20% de linfoblastos en la médula. El pronóstico empeora cuando la cifra inicial de leucocitos es alta, edad >35 años, así como con la presencia de translocaciones t(9;22), t(1;19) y t(4;11). La expresión HOX11 identifica a un subgrupo de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T más favorable.

TRATAMIENTO LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA Y LINFOMA LINFOBLÁSTICO AGUDOS

Para obtener buenos resultados se requiere una fase de inducción intensiva, profilaxia para el SNC y quimioterapia de mantenimiento que se prolongue cerca de dos años. Vincristina, L-asparaginasa, citarabina, daunorrubicina y prednisona son fármacos muy eficaces. La administración intratecal o sistémica de metotrexato a dosis altas es eficaz para la profilaxia del SNC. Es posible lograr la supervivencia a largo plazo en 60 a 65% de los casos. La función y el momento del trasplante de médula ósea en el tratamiento primario es motivo de debate, pero hasta 30% de los pacientes con recaídas pueden curarse con el trasplante.

LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT

Esta enfermedad también es más frecuente en niños. Se relaciona con translocaciones que afectan al gen c-*myc* en el cromosoma 8, que se reordena con los genes para la cadena pesada o ligera de la inmunoglobulina. A menudo los pacientes tienen enfermedad diseminada con grandes tumoraciones abdominales, hepatomegalia y adenopatía. Si predomina un cuadro leucémico, se clasifica como FAB L3.

TRATAMIENTO LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT

La resección de las tumoraciones abdominales grandes mejora el resultado terapéutico. Los regímenes intensivos contra la leucemia que incluyen vincristina, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, doxorrubicina y prednisona tienen actividad adecuada. Los regímenes CODOX-M y BFM son los más eficaces. La curación puede lograrse en 50 a 60% de los casos. Aún no se ha aclarado la necesidad de un régimen terapéutico de mantenimiento. Es importante la profilaxia para el síndrome de lisis tumoral (cap. 25).

LEUCEMIA/LINFOMA DE LINFOCITOS T ADULTOS (ATL)

Esta enfermedad es muy poco común; sólo en un pequeño porcentaje (alrededor de 2%) de las personas infectadas con HTLV-I desarrolla la enfermedad. Algunos sujetos infectados con HTLV-I presentan paraplejia espástica por afectación de la médula espinal sin desarrollar cáncer. El síndrome clínico característico de ATL incluye recuento alto de leucocitos sin anemia ni trombocitopenia graves, infiltración cutánea, hepatomegalia, infiltrados pulmonares, daño meníngeo e infecciones oportunistas. Las células tumorales son linfocitos T CD4+ con núcleos en forma de pezuña hendida o flor. Casi todos los pacientes presentan hipercalcemia, que se relaciona con las citocinas producidas por las células tumorales.

TRATAMIENTO LEUCEMIA/LINFOMA DE LINFOCITOS T ADULTAS

El tratamiento enérgico se asocia a toxicidad grave derivada de la inmunodeficiencia subyacente. Los glucocorticoides alivian la hipercalcemia. El tumor responde al tratamiento, pero las respuestas casi siempre son cortas. La zidovudina y el interferón tienen efecto paliativo en algunos pacientes.

TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

La marca distintiva de los trastornos de células plasmáticas es la producción de moléculas de inmunoglobulina o fragmentos de células plasmáticas anormales. La molécula intacta de inmunoglobulina, la cadena pesada o la cadena ligera producidas por el clon anormal de células plasmáticas, puede detectarse en el suero y la orina y se denomina componente M (por monoclonal). La cantidad de componente M en cualquier paciente refleja la carga tumoral. En algunos, la presencia de una cadena ligera clonal en la orina (proteína de Bence Jones) es el único producto tumoral detectable. El componente M puede observarse en pacientes con otros tumores linfoides, cánceres no linfoides y trastornos no cancerosos, como cirrosis, sarcoidosis, parasitosis y enfermedades autoinmunitarias.

MIELOMA MÚLTIPLE

Es una proliferación maligna de células plasmáticas en la médula ósea (es notable que no se observe en los ganglios linfáticos). Cada año se diagnostican casi 27 000 casos nuevos en Estados Unidos. Las manifestaciones de la enfermedad se deben a la expansión tumoral, los efectos locales y remotos de los productos tumorales y la respuesta del hospedador a la neoplasia. Cerca de 70% de los pacientes tiene dolor óseo, casi siempre en la espalda y las costillas, desencadenado por el movimiento. Las lesiones óseas son múltiples, líticas y pocas veces se acompañan de respuesta osteoblástica. Por tanto, las gammagrafías óseas son menos útiles que las radiografías. La producción de citocinas activadoras de los osteoclastos por parte de las células tumorales induce una movilización sustancial de calcio, hipercalcemia y síntomas derivados de esto. El descenso en la síntesis y el aumento en el catabolismo de las inmunoglobulinas normales causa hipogammaglobulinemia; además, un producto tumoral aún no definido inhibe la migración de granulocitos. Estos cambios producen susceptibilidad a las infecciones bacterianas, sobre todo por neumococos, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* en pulmones, y *Escherichia coli* y otros patógenos gramnegativos en las vías urinarias. Las infecciones afectan al menos a 75% de los pacientes en algún momento de la evolución. La insuficiencia renal puede afectar a 25% de los enfermos; la patogenia es multifactorial: hipercalcemia, infección, efectos tóxicos de las cadenas ligeras, nefropatía por

urato, deshidratación. Los síntomas neurológicos pueden ser resultado del aumento en la viscosidad, crioglobulinas y raras veces del depósito de amiloide en los nervios. Aparece anemia en 80% de los casos a causa de mieloptisis e inhibición de la eritropoyesis por los productos tumorales. Las anormalidades en la coagulación pueden ocasionar hemorragia.

Diagnóstico

La tríada clásica incluye plasmacitosis medular >10%, lesiones óseas líticas y presencia de componente M en suero u orina. La gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) es mucho más frecuente que el mieloma y afecta a cerca de 6% de las personas >70 años. En general, la MGUS se relaciona con una concentración de componente M <20 g/L, concentración sérica baja de β_2 microglobulina, <10% de células plasmáticas en médula y ausencia de lesiones óseas. El riesgo de progresión de MGUS a mieloma durante toda la vida es cercano a 25%.

Estadificación

El estadio de la enfermedad influye en la supervivencia (cuadro 66-4).

TRATAMIENTO MIELOMA MÚLTIPLE

Cerca de 10% de los pacientes presenta una enfermedad de progresión muy lenta y no requiere tratamiento hasta que la concentración de paraproteína es >50 g/L o cuando hay osteopatía progresiva. Los sujetos con plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular casi siempre se curan con radioterapia localizada. La atención de apoyo incluye tratamiento temprano de infecciones; control de hipercalcemia con glucocorticoides, hidratación y natriuresis; administración crónica de bisfosfonatos para contrarrestar la destrucción esquelética, y profilaxia contra la nefropatía por urato y deshidratación. El tratamiento dirigido al tumor casi siempre es paliativo. Por lo general, el régimen terapéutico inicial es con una de varias estrategias que dependerán de que el paciente sea elegible o no para tratamiento con dosis altas y trasplante autólogo de células madre. En el caso de pacientes elegibles para el trasplante (evitar alquilantes): talidomida, 400 mg al día VO o 200 mg a la hora de acostarse, más dexametasona, 40 mg al día los días 1-4 de cada mes, con o sin bortezomib con o sin quimioterapia como doxorrubicina liposómica; la adición de bortezomib es aún más eficaz. En el caso de pacientes no elegibles para trasplante: melfalán, 8 mg/m^2 VO durante cuatro a siete días cada cuatro a seis semanas, más prednisona. Cerca de 60% de los pacientes tiene mejoría sintomática significativa además de un descenso de 75% en el componente M. También parece que bortezomib mejora los índices de respuesta al melfalán. Las estrategias experimentales que usan pulsos consecutivos de dosis altas de melfalán más dos trasplantes sucesivos autólogos de células madre han logrado respuestas en cerca de 50% de los pacientes <65 años de edad. Es necesario el seguimiento a largo plazo para confirmar si aumenta la supervivencia. Por lo general, los enfermos que reciben tratamiento paliativo tienen una evolución crónica de dos a cinco años, seguida de una aceleración caracterizada por infiltración con células de mieloma e insuficiencia de médula ósea. El tratamiento más enérgico puede lograr una mediana de supervivencia de seis años. Las nuevas estrategias para el tratamiento de último recurso incluyen bortezomib, 1.3 mg/m^2 los días 1, 4, 8 y 11 cada tres semanas, a menudo con dexametasona, vincristina, doxorrubicina liposómica o ambas. La lenalidomida también es activa y cada vez se utiliza más como tratamiento de mantenimiento.

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Cada año se diagnostican cerca de 9 000 casos nuevos en Estados Unidos. La enfermedad de Hodgkin (HD) consiste en un tumor de células de Reed-Sternberg, células aneuploides que casi siempre expresan CD30 y CD15, pero también pueden expresar otros marcadores de linfocitos B o T. La mayor parte de los tumores provienen de linfocitos B en los que los genes para inmunoglobulina sufrieron un reordenamiento, pero no se expresan. Casi todas las células en un ganglio afectado son células linfoides, plasmáticas, monocitos y eosinófilos normales. Se desconoce la causa, pero la incidencia en gemelos idénticos es 99 veces más alta que la concordancia esperada, lo que sugiere

CUADRO 66-4 Sistemas para estadificación del mieloma

Sistema de estadificación Durie-Salmon		
Etapa	**Criterio**	**Carga tumoral estimada, $\times 10^{12}$ células/m^2**
I	Todos los siguientes:	<0.6 (baja)
	1. Hemoglobina >100 g/L (>10 g/100 mL)	
	2. Calcio sérico <3 mmol/L (<12 mg/100 mL)	
	3. Radiografía ósea normal o lesión solitaria	
	4. Producción baja de componente M	
	a. Concentración de IgG <50 g/L (<5 g/100 mL)	
	b. Nivel de IgA <30 g/L (<3 g/100 mL)	
	c. Cadena ligera urinaria <4 g/24 h	
II	No se ajusta a I ni a III	0.6-1.2 (intermedia)
III	Uno o más de los siguientes:	>1.20 (alta
	1. Hemoglobina <85 g/L (<8.5 g/100 mL)	
	2. Calcio sérico >3 mmol/L (>12 mg/100 mL)	
	3. Lesiones óseas líticas avanzadas	
	4. Producción alta de componente M	
	a. Nivel de IgG >70 g/L (>7 g/100 mL)	
	b. Nivel de IgA >50 g/L (>5 g/100 mL)	
	c. Cadena ligera urinaria >12 g/24 h	
Nivel	**Etapa**	**Mediana de supervivencia, meses**
Subclasificación basada en concentración sérica de creatinina		
A <177 μmol/L (<2 mg/100 mL)	IA	61
B >177 μmol/L (>2 mg/100 mL)	IIA, B	55
	IIIA	30
	IIIB	15
Sistema de estadificación internacional		
β_2M <3.5, alb ≥3.5	I (28%)	62
β_2M <3.5, alb <3.5 *o* β_2M = 3.5-5.5	II (39%)	44
β_2M >5.5	III (33%)	29

Nota: β_2M, microglobulina β_2 sérica en mg/L, alb, albúmina sérica en g/100 mL; (#), % de pacientes que se presentan en cada etapa.

susceptibilidad genética. La distribución de los subtipos histológicos es: 75% esclerosis nodular; 20% celularidad mixta, y 5% los subtipos predominio linfocítico y depleción linfocitaria.

Manifestaciones clínicas

Casi siempre se presenta con crecimiento ganglionar asintomático o adenopatía acompañada de fiebre, transpiración nocturna, pérdida de peso y, a veces, prurito. La adenopatía mediastínica (frecuente en la HD esclerosis nodular) puede ocasionar tos. La enfermedad tiende a diseminarse a los grupos ganglionares contiguos. Es posible que la obstrucción de la vena cava superior o la compresión de la médula espinal sean la primera manifestación. La afectación de la médula ósea y el hígado es infrecuente.

Diagnóstico diferencial

- Infección: mononucleosis, síndromes virales, *toxoplasmosis*, *histoplasmosis*, tuberculosis primaria
- Otras neoplasias malignas, sobre todo cánceres de cabeza y cuello
- Sarcoidosis: adenopatía mediastínica e hiliar

Anomalías inmunitarias y hematológicas

- Defectos en la inmunidad mediada por células (permanece incluso después del tratamiento eficaz del linfoma); anergia cutánea; descenso en la producción de anticuerpos contra antígenos encapsulados: *Haemophilus* y neumococos
- Anemia; aumento de la velocidad de eritrosedimentación; reacción leucemoide; eosinofilia; linfocitopenia; fibrosis y granulomas en la médula ósea

Estadificación

El sistema de estadificación Ann Arbor se muestra en el cuadro 66-5. La enfermedad se clasifica por estadios con base en la exploración física, la radiografía torácica, CT abdominal, biopsia de médula ósea, ecografía y linfografía. Debe realizarse laparotomía para estadificación, sobre todo para valorar el bazo, si el paciente está en un estadio inicial según los datos clínicos, y se contempla radioterapia. La estadificación patológica no es necesaria si el enfermo recibe quimioterapia.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE HODGKIN

Cerca de 85% de los pacientes puede curarse. El tratamiento debe estar a cargo de médicos experimentados en centros que cuenten con las instalaciones apropiadas. La mayoría de los enfermos se somete a estadificación clínica y recibe quimioterapia sola o un régimen terapéutico combinado. Los que presentan enfermedad en estadio II a menudo reciben cuatro ciclos de régimen ABVD más radioterapia del campo afectado o Stanford V, un programa combinado que emplea dosis bajas de quimioterapia. Los que tienen enfermedad en estadio II o IV reciben seis ciclos de quimioterapia combinada, casi siempre con ABVD. Los pacientes con enfermedad en cualquier etapa acompañado por tumoración mediastínica grande (mayor que una tercera parte del diámetro torácico) deben recibir tratamiento combinado con MOPP/ABVD o mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona (MOPP)-ABV híbrido seguido por radioterapia de las células del manto (la radiación más ABVD es demasiado tóxico para el pulmón). La positividad persistente en la tomografía por emisión de positrones a mitad del tratamiento puede ser un marcador de riesgo para la recaída y necesidad de un régimen terapéutico complementario. Cerca de la mitad de los pacientes (o más) que no se curan con el régimen de quimioterapia inicial pueden rescatarse con tratamiento en dosis altas y trasplante autólogo de células madre. El brentuximab vedotin, conjugado farmacológico anti-CD30, posee actividad en los pacientes que recaen después de un trasplante.

Con el seguimiento de largo plazo, ha quedado claro que más enfermos mueren por los efectos tóxicos letales tardíos relacionados con la radioterapia (infarto miocárdico, accidente vascular cerebral, cánceres secundarios) que por la enfermedad de Hodgkin. Tal vez sea posible evitar la exposición a la radiación si se usa quimioterapia combinada al comienzo de la enfermedad, así como en un estadio avanzado.

CUADRO 66-5	El sistema de estadificación Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin
Etapa	**Definición**
I	Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfoide (p. ej., bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (el mediastino se considera una sola región; los ganglios linfáticos hilares deben considerarse "lateralizados" y, cuando se afectan a ambos lados, constituyen enfermedad en estadio II)
III	Afectación de regiones ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma
III_1	Afectación subdiafragmática limitada al bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios celiacos o ganglios portales
III_2	Afectación subdiafragmática que incluye ganglios paraaórticos, iliacos o mesentéricos, más las estructuras de III_1
IV	Afectación de sitios extraganglionares además de los designados como "E"
	Más de un depósito extraganglionar en cualquier localización
	Cualquier daño de hígado o médula ósea
A	Sin síntomas
B	Pérdida de peso inexplicable >10% del peso corporal durante los seis meses previos al estudio de estadificación
	Fiebre inexplicable, persistente o recurrente con temperatura >38°C (100.5°F) durante el mes previo
	Sudoración nocturna profusa recurrente durante el mes previo
E	Afectación localizada y solitaria de tejido extralinfático, excepto hígado y médula ósea



Para una revisión más detallada, véase Longo DL: Neoplasias malignas de las células linfoides, cap. 134, p. 695; Tefferi A, Longo DL: Neoplasias malignas hematológicas menos frecuentes, cap. 135e; Munshi NC, Longo DL, Anderson KC: Trastornos de las células plasmáticas, cap. 136, p. 710, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

67 Cáncer de piel

MELANOMA MALIGNO

Es la neoplasia maligna cutánea más peligrosa; tiene alto potencial metastásico; mal pronóstico cuando hay metástasis.

Incidencia

En 2015 se diagnosticó melanoma en 73 870 personas en Estados Unidos y causó 9 940 muertes.

CUADRO 67-1 Factores vinculados con mayor riesgo de padecer melanoma
Número total de nevos en el cuerpo (mayor número = mayor riesgo)
Antecedentes heredofamiliares o personales
Nevos displásicos
Piel/pelo/color de ojos claros
Poca capacidad para broncearse
Presencia de pecas
Exposición a rayos UV, quemaduras solares/camas de bronceado
Mutación *CDKN2A*
Variantes *MC1R*

Factores predisponentes (cuadro 67-1)

Piel clara, exposición al sol, antecedente familiar de melanoma, síndrome de nevo displásico (trastorno autosómico dominante con múltiples nevos de aspecto característico y melanoma cutáneo, puede relacionarse con deleción 9p) y presencia de un nevo congénito gigante. Los individuos de raza negra tienen menor incidencia.

Prevención

Evitar la exposición solar disminuye el riesgo. No se ha demostrado la eficacia de los filtros solares.

Tipos

1. *Melanoma de diseminación superficial:* es el más frecuente; fase de crecimiento radial inicial antes de la invasión.
2. *Melanoma en lentigo maligno:* fase de crecimiento radial muy prolongada antes de la invasión; la lesión precursora es el lentigo maligno, es más frecuente en ancianos y en áreas expuestas al sol (sobre todo la cara).
3. *Lentiginoso acral:* es la forma más frecuente en personas de piel oscura; aparece en las palmas de las manos y las plantas de los pies, las superficies mucosas, los lechos ungueales y las uniones mucocutáneas; similar al melanoma en lentigo maligno, pero con comportamiento biológico más agresivo.
4. *Nodular:* casi siempre tiene mal pronóstico por el crecimiento invasor desde el principio.

Aspectos biológicos

Cerca de 50% de los melanomas conlleva una mutación somática activadora en el gen *BRAF*, a menudo una sustitución de valina por glutamato en el aminoácido 600 (V600E). Casi en 20% de los pacientes la mutación es *N-ras* y unos cuantos poseen mutaciones activadoras en *c-kit.* Éstas han sido las mutaciones destinatarias para ciertos fármacos que al parecer poseen actividad antitumoral.

Apariencia clínica

Por lo general es pigmentado (rara vez amelanótico); el color de las lesiones varía, pero es frecuente el rojo, el blanco y el azul, además del pardo y el negro. Debe sospecharse ante una lesión cutánea pigmentada mayor de 6 mm de diámetro, asimétrica, con superficie o borde irregulares, o que tiene variaciones en el color.

Pronóstico

Es mejor en lesiones delgadas sin datos de diseminación metastásica; conforme aumenta el grosor o cuando hay datos de diseminación, el pronóstico se agrava. La enfermedad en estadio I y II (tumor primario sin diseminación) conlleva una supervivencia de 85% a cinco años. El estadio III (ganglios regionales palpables con tumor) implica una supervivencia de 50% a cinco años sólo cuando hay afectación de un ganglio; de 15 a 20% cuando se afectan cuatro o más. El estadio IV (enfermedad diseminada) tiene una supervivencia <5% a los cinco años.

TRATAMIENTO MELANOMA MALIGNO

Lo mejor es la identificación oportuna y la escisión local de la enfermedad localizada; los márgenes de 1 a 2 cm son tan eficaces como los de 4 a 5 cm y casi nunca requieren injerto cutáneo. La disección programada de ganglios linfáticos no ofrece ventaja para la supervivencia general en comparación con el aplazamiento de la operación hasta la recurrencia clínica. Tal vez los individuos con enfermedad en estadio II tengan una mayor supervivencia sin enfermedad, con la administración complementaria de interferón α, 3 millones de unidades tres veces a la semana por 12 a 18 meses; no se ha demostrado una ventaja general en la supervivencia. En un estudio, los pacientes con enfermedad en estadio III tuvieron mejor supervivencia con interferón complementario, 20 unidades IV al día, cinco veces durante cuatro semanas, luego 10 millones de unidades por vía subcutánea tres veces a la semana por 11 meses. Este resultado no se confirmó en un segundo estudio. La enfermedad metastásica puede tratarse con quimioterapia o inmunoterapia. El vemurafenib a dosis de 960 mg por VO c/12 h, induce respuestas en 50% de los pacientes con mutaciones *BRAF*. La supervivencia promedio es de 16 meses. La adición del inhibidor de MET (trametinib, 2 mg/día) mejoró la tasa de respuesta a 64% y la mediana de supervivencia a más de 20 meses. El anticuerpo contra CTLA4, ipilimumab, prolonga la supervivencia en casi cuatro meses. La combinación de ipilimumab con nivolimumab, un antagonista AP-1 induce respuestas en tumores con BRAF mutante y silvestre. La tasa de respuesta es de 58%, con respuestas que duran casi 12 meses. La dacarbazina (250 mg/m^2 IV al día × 5 cada tres semanas) más tamoxifeno (20 mg/m^2 VO al día) pueden inducir respuestas parciales en 25% de los pacientes. El interferón y la interleucina-2 (IL-2) en las máximas dosis toleradas inducen respuestas parciales en 15% de los sujetos. En casos excepcionales, se obtienen remisiones prolongadas con IL-2. La temozolomida es un fármaco oral que tiene cierta actividad. Penetra al sistema nervioso central (SNC) y está en proceso de estudio con radioterapia para metástasis en el SNC. No hay un tratamiento curativo para la enfermedad metastásica. Las vacunas y terapias celulares adoptivas están en fase experimental.

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

Es la forma más frecuente de cáncer cutáneo; más a menudo en piel expuesta al sol, sobre todo la cara.

Factores predisponentes

Piel clara, exposición crónica a rayos ultravioleta, exposición a arsénico inorgánico (es decir, solución de Fowler o insecticidas, como el verde de París) o exposición a radiación ionizante.

Prevención

Evitar la exposición al sol y aplicar filtros solares disminuye el riesgo.

Tipos

Cinco tipos generales: noduloulcerativo (el más frecuente), superficial (simula eccema), pigmentado (puede confundirse con melanoma), similar a morfea (lesión parecida a una placa con telangiectasia; la queratósica es la más agresiva), queratósica (carcinoma basoescamoso).

Apariencia clínica

Por lo general, una pápula lisa, perlada, traslúcida con bordes enrollados y telangiectasia superficial.

TRATAMIENTO CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

Extirpación local con electrodesecación y curetaje, escisión, criocirugía o radioterapia; las metástasis son poco comunes, pero se diseminan en forma local. Es excepcional que el carcinoma de células basales cause la muerte. Los casos más avanzados y las metástasis responden en ocasiones al vismodegib, inhibidor de la vía del erizo, que a menudo se encuentra activada en esta enfermedad.

CARCINOMA EPIDERMOIDE

Menos frecuente que el de células basales, pero con mayor probabilidad de metástasis.

Factores predisponentes

Piel clara, exposición crónica a luz UV, quemadura o cicatriz previas (o sea, carcinoma de cicatriz), exposición a arsénico inorgánico o radiación ionizante. La queratosis actínica es una lesión premaligna.

Tipos

La presentación más frecuente es como un nódulo ulcerado o una erosión superficial en la piel. Las variantes incluyen las siguientes.

1. *Enfermedad de Bowen*: parche o placa eritematosa, a menudo con escamas; no invasor; la afectación se limita a la epidermis y apéndices epidérmicas (o sea, carcinoma epidermoide *in situ*).
2. *Carcinoma de cicatriz:* se sospecha ante un cambio súbito en una cicatriz previamente estable, sobre todo si hay ulceración o nódulos.
3. *Carcinoma verrugoso:* más a menudo en la cara plantar del pie; grado de malignidad bajo, pero puede confundirse con una verruga común.

Apariencia clínica

Pápula hiperqueratósica, nódulo o erosión; el nódulo puede estar ulcerado.

TRATAMIENTO CARCINOMA EPIDERMOIDE

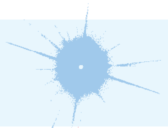
Lo más frecuente es la escisión local y la cirugía micrográfica de Moh; radioterapia en casos seleccionados. La enfermedad metastásica puede tratarse con radiación o terapia biológica combinada; ácido 13-*cis*-retinoico, 1 mg al día VO más IFN, 3 millones de unidades al día por vía SC.

Pronóstico

Favorable si es secundario a exposición UV; menos favorable si está en áreas no expuestas al sol o se relaciona con radiación ionizante.

PREVENCIÓN DE CÁNCER CUTÁNEO

Casi todos los cánceres de piel se relacionan con la exposición solar. Se recomienda a los pacientes que utilicen filtros solares y eviten la luz solar.



Para una revisión más detallada, véase Urba WJ, Curti BD: Cáncer de piel, cap. 105, p. 493, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

68 Cáncer de cabeza y cuello

Los cánceres epiteliales pueden originarse en las superficies mucosas de la cabeza y el cuello, como los senos paranasales, la cavidad bucal, la rinofaringe, la bucofaringe, la laringofaringe y la laringe. Por lo general se trata de cánceres epidermoides. El cáncer tiroideo se describe en el capítulo 170.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se diagnostican aproximadamente 58 000 casos y 12 000 personas mueren por esta enfermedad. La cavidad bucal, la bucofaringe y la laringe son los sitios más frecuentes de lesiones primarias en Estados Unidos; los tumores primarios rinofaríngeos son más frecuentes en los países del Lejano Oriente y del Mediterráneo. El abuso de alcohol y tabaco (incluido sin humo) son factores de riesgo. El virus del papiloma humano se relaciona con casi 50% de los cánceres orofaríngeos en países occidentales (usualmente tipos 16 y 18).

HISTOPATOLOGÍA

En el Lejano Oriente, el cáncer rinofaríngeo tiene rasgos histológicos característicos; es un carcinoma indiferenciado, no queratinizado infiltrado con linfocitos llamado *linfoepitelioma*, y tiene una etiología distintiva, el virus Epstein-Barr. El cáncer epidermoide de la cabeza y el cuello puede desarrollarse a partir de lesiones premalignas (eritroplaquia, leucoplaquia) y el grado histológico afecta el pronóstico. Los pacientes que sobreviven al cáncer de cabeza y cuello a menudo padecen un cáncer secundario en esa misma región, en pulmones o esófago, lo que tal vez refleje la exposición de la mucosa respiratoria y digestiva superior a estímulos carcinógenos similares.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Se han observado deleciones cromosómicas y mutaciones en los cromosomas 3p, 9p, 17p y 13q; se han descrito mutaciones en p53. Es posible que haya expresión excesiva de ciclina D1; a menudo también hay expresión exagerada del receptor para factor de crecimiento epidérmico.

CUADRO CLÍNICO

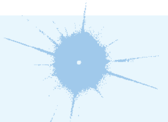
La mayor parte de los casos son personas >50 años. Los síntomas varían según el sitio primario. Las lesiones en rinofaringe no suelen causar síntomas hasta que están muy avanzadas, en cuyo caso ocasionan otitis media serosa unilateral u obstrucción nasal y epistaxis. Los cánceres de la cavidad bucal se manifiestan como úlceras que no cicatrizan, a veces dolorosas. Las lesiones bucofaríngeas también se presentan tarde, con inflamación faríngea u otalgia. La ronquera puede ser un primer signo del cáncer laríngeo. Muy pocos pacientes se presentan con crecimiento ganglionar cervical o supraclavicular con ganglios indoloros y de consistencia pétrea. La estadificación se basa en el tamaño del tumor primario y la afectación de los ganglios linfáticos. Hay metástasis distantes en menos de 10% de los casos.

TRATAMIENTO CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Hay tres categorías frecuentes de enfermedad: localizada; con avance local o regional, y recurrente o metastásica. La *enfermedad local* aparece en casi un tercio de los pacientes y se trata con intención curativa mediante cirugía o radiación. Es preferible la radioterapia para el cáncer laríngeo localizado a fin de conservar la función del órgano; la cirugía se usa más a menudo para lesiones de la cavidad bucal. En general, la supervivencia a cinco años es de 60 a 90%, la mayor parte de las recurrencias surge antes de dos años. La *enfermedad avanzada local* es la forma de presentación más frecuente (>50%). El tratamiento más eficaz es la terapia combinada utilizando quimioterapia de inducción, seguida de cirugía, quimioterapia concomitante y radioterapia. El uso de tres ciclos de cisplatino (75 mg/m^2 IV el día 1) y docetaxel (75 mg/m^2 IV el día) más 5-fluoruracilo (5FU) (750 mg/m^2 al día en infusión continua durante 96 a 120 h) antes o durante la radioterapia es más eficaz que la cirugía más radioterapia, aunque la mucositis también es más grave; la supervivencia a cinco años es de 34 a 50%. El cetuximab más la radioterapia pueden ser más eficaces que la radiación sola. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello a menudo están desnutridos y tienen enfermedades intercurrentes. Los pacientes que logran la remisión a menudo desarrollan hipotiroidismo. Los sujetos con *enfermedad recurrente o metastásica* (alrededor de 10% de los pacientes) reciben tratamiento paliativo con cisplatino más 5FU o paclitaxel (200 a 250 mg/m^2 con apoyo de factor estimulante de colonias de granulocitos) o con quimioterapia de un solo fármaco (un taxano, metotrexato, cisplatino o carboplatino). Las tasas habituales de respuesta son de 30 a 50% y la mediana de supervivencia es cercana a tres meses.

PREVENCIÓN

La intervención más importante es hacer que los pacientes dejen de fumar. La supervivencia a largo plazo es mucho mejor en aquellos que suspenden el consumo de tabaco. El tratamiento quimiopreventivo con ácido *cis*-retinoico (tres meses con 1.5 mg/kg al día, seguido de nueve meses con 0.5 mg/kg al día por VO) puede inducir regresión de leucoplaquia, pero no tiene un efecto uniforme en el desarrollo de cáncer.



Para una revisión más detallada, véase Vokes EE: Cáncer de cabeza y cuello, cap. 106, p. 502, en Harrison, *Principio de medicina interna*, 19a ed.

69 Cáncer pulmonar

INCIDENCIA

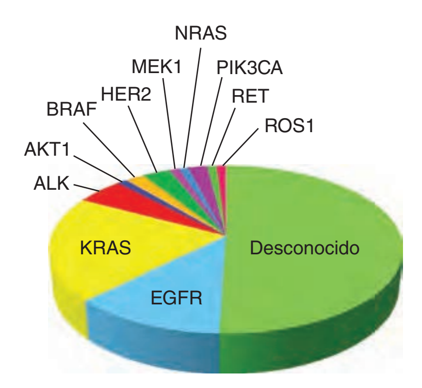
Esta enfermedad se diagnosticó en cerca de 115 610 varones y 105 590 mujeres en Estados Unidos en 2015; 86% de los pacientes muere antes de cinco años. El cáncer pulmonar, la principal causa de muerte por cáncer, ocasiona 28% de todos los fallecimientos por tumores malignos en varones y 26% en mujeres. La incidencia máxima se alcanza entre los 55 y 65 años. La incidencia va en descenso en los varones y se incrementa en las mujeres.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Cuatro tipos principales representan 88% de los cánceres pulmonares primarios; epidermoide (escamoso), 29%; adenocarcinoma (incluido el bronquioalveolar), 35%; de células grandes (macrocítico), 9% y de células pequeñas (microcítico o células de avena), 18%. Las características histológicas (tipos de células pequeñas o de células no pequeñas) son un factor determinante para el abordaje terapéutico. Por lo general, el tumor de células pequeñas ya está muy diseminado al momento de su presentación, en tanto es probable que el de células no pequeñas esté localizado. Casi siempre, el tipo epidermoide y de células pequeñas se presentan como tumoraciones centrales, mientras que los adenocarcinomas y los tumores de células grandes suelen manifestarse como nódulos o tumoraciones periféricas. Los tumores epidermoides y de células grandes forman cavitaciones en 20 a 30% de los pacientes.

ETIOLOGÍA

La principal causa de cáncer pulmonar es el consumo de tabaco, sobre todo de cigarrillos. Las células de cáncer pulmonar pueden tener 10 o más lesiones genéticas adquiridas, más a menudo mutaciones puntuales en oncogenes *ras*; amplificación, reacomodo o activación por trascripción de los oncogenes de la familia *myc*; expresión excesiva de *bcl*-2, *Her2/neu* y telomerasa, y deleciones que afectan los cromosomas 1p, 1q, 3p12-13, 3p14 (región del gen FHIT), 3p21, 3p24-25, 3q, 5q, 9p (inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina p16 y p15), 11p13, 11p15, 13q14 (gen *rb*), 16q y 17p13 (gen *p53*). La pérdida de 3p y 9p son los fenómenos más tempranos, detectables incluso en el epitelio bronquial hiperplásico; las anomalías *p53* y las mutaciones puntuales *ras* casi siempre se observan sólo en los cánceres invasores. Un subgrupo pequeño pero significativo de pacientes con adenocarcinoma posee mutaciones activadoras en el gen para el receptor de EGF o acontecimientos activadores de la fusión que abarcan al gen *alk* o *ros*. En la figura 69-1 se ilustran las mutaciones controladoras en el cáncer pulmonar.



Frecuencia de mutaciones estimulantes en NSCLC	
AKT1	1%
ALK	3–7%
BRAF	1–3%
EGFR	10–35%
HER2	2–4%
KRAS	15–25%
MEK1	1%
NRAS	1%
PIK3CA	1–3%
RET	1–2%
ROS1	1–2%

FIGURA 69-1 Mutaciones controladoras en adenocarcinomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sólo de 5 a 15% de los tumores puede detectarse en etapa asintomática. Los tumores endobronquiales centrales causan tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea, neumonitis. Las lesiones periféricas causan dolor, tos, disnea, síntomas de absceso pulmonar derivados de la cavitación. La diseminación metastásica del cáncer pulmonar primario puede producir obstrucción traqueal, disfagia, ronquera, síndrome de Horner. Otros problemas de diseminación regional incluyen síndrome de vena cava, derrame pleural, insuficiencia respiratoria. Las metástasis extratorácicas afectan a 50% de los individuos con cáncer epidermoide, 80% con adenocarcinoma y tumor de células grandes y a más de 95% con tumor de células pequeñas. Existen problemas clínicos derivados de metástasis cerebrales, fracturas patológicas, invasión hepática y compresión de la médula espinal. Los síndromes paraneoplásicos pueden ser un dato de presentación del cáncer pulmonar o el primer signo de recurrencia (cap. 76). Hay síntomas sistémicos en 30% e incluyen pérdida de peso, anorexia, fiebre. Los síndromes endocrinos aparecen en 12% de los casos e incluyen hipercalcemia (epidermoide), síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (células pequeñas), ginecomastia (células grandes). Los síndromes de tejido conjuntivo esquelético incluyen dedos hipocráticos en 30% (más frecuente en tumor de células no pequeñas) y osteoartropatía pulmonar hipertrófica en 1 a 10% (más a menudo adenocarcinomas), con dedos hipocráticos, dolor e inflamación.

ESTADIFICACIÓN (CUADRO 69-1)

Las dos partes de la estadificación son 1) determinación de la localización (estadificación anatómica) y 2) valoración de la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento antitumoral (estadificación fisiológica). Los tumores de células no pequeñas se clasifican según el *International Staging System*, ISS/TNM. Los factores T (tumor), N (afectación de ganglios regionales) y M (presencia o ausencia de metástasis distantes) se consideran en conjunto para definir los diferentes grupos de etapas. Los tumores de células pequeñas se clasifican con un sistema de dos etapas: enfermedad en etapa limitada, confinada a un hemitórax y a los ganglios linfáticos regionales, y enfermedad extensa, con afectación mayor a ésta. Los procedimientos para la estadificación general incluyen exploración cuidadosa de oídos, nariz y garganta; radiografía torácica (CXR); tomografía computarizada (CT) de tórax y abdomen, y CT por emisión de positrones. Es posible que las CT sugieran daño de ganglios linfáticos mediastínicos y extensión pleural en el cáncer pulmonar de células pequeñas, pero la valoración definitiva de la diseminación mediastínica requiere examen histológico. No se obtienen gammagrafías con radionúclidos en forma habitual en individuos asintomáticos. Si se observa una tumoración en la CXR y no hay contraindicaciones evidentes para el tratamiento quirúrgico curativo, debe explorarse el mediastino. Las principales contraindicaciones quirúrgicas son metástasis extratorácicas, síndrome de vena cava superior, parálisis de cuerdas vocales y nervio frénico, derrames pleurales malignos, metástasis al pulmón contralateral y diagnóstico histológico de cáncer de células pequeñas.

CUADRO 69-1 Sistema internacional de estadificación de tumores, ganglios y metástasis en el cáncer pulmonar

Comparación de la supervivencia según el estadio en la sexta y séptima ediciones de TNM

Estadio	Sexta edición del TNM	Séptima edición TNM	Porcentaje de supervivencia a 5 años[a]
IA	T1N0M0	T1a-T1bN0M0	73
IB	T2N0M0	T2aN0M0	58
IIA	T1N1M0	T1a-T2aN1M0 *o* T2bN0M0	46
IIB	T2N1M0 *o* T3N0M0	T2bN1M0 *o* T3N0M0	36
IIIA	T3N1M0 *o* T1-3N2M0	T1a-T3N2M0 *o* T3N1M0 *o* T4N0-1M0	24
IIIB	Cualquier T N3M0 T4 cualquier N M0	T4N2M0 *o* T1a-T4N3M0	9
IV	Cualquier T Cualquier N M1	Cualquier T Cualquier N M1a *o* M1b	13

	Sexta edición	Séptima edición de TNM
Tumor (T)		
T1	Tumor con un diámetro ≤3 cm, sin invasión más proximal que el bronquio lobar	Tumor con diámetro ≤3 cm, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin invasión más proximal que al bronquio lobar
T1a		Tumor con diámetro ≤2 cm
T1b		Tumor >2 cm pero con diámetro ≤3 cm
T2	Tumor con diámetro >3 cm *o* tumor de cualquier tamaño con cualquiera de los siguientes:	Tumor con diámetro >3 cm pero ≤7 cm con cualquiera de los siguientes:
	Invasión de la pleura visceral	Abarca el bronquio principal, ≥2 cm distales a la carina
	Atelectasias que abarcan menos de un pulmón completo	Invade la pleura visceral
	Extensión proximal cuando menos a 2 cm de la carina	Se acompaña de atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar pero que no abarca el pulmón completo
T2a		Tumor con diámetro >3 cm pero ≤5 cm
T2b		Tumor con diámetro >5 cm pero ≤7 cm
T3	Cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: pared torácica, diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal	Tumor >7 cm o que invade directamente cualquiera de lo siguiente: pared torácica (incluidos tumores del surco superior). Nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal
	Tumor <2 cm distal a la carina	Tumor <2 cm distal a la carina pero sin llegar a ésta
		Tumor con atelectasias o neumonitis obstructiva del pulmón completo
		Nódulos separados del tumor en el mismo lóbulo

(*continúa*)

CUADRO 69-1	Sistema internacional de estadificación de tumores, ganglios y metástasis en el cáncer pulmonar (*Continuación*)	
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón o grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales, carina	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de lo siguiente: mediastino, corazón o grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina
	Tumor con derrame maligno en la pleura o pericario	Nódulos separados del tumor en un lóbulo ipsilateral distinto
	Nódulos separados del tumor en el mismo lóbulo	
Ganglios (N)		
N0	Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales o hiliares ipsilaterales o ambos	Metástasis hacia ganglios linfáticos peribronquiales, hiliares, o ambos, ipsilaterales y ganglios intrapulmonares, incluida la extensión directa
N2	Metástasis hacia los ganglios linfáticos mediastinales, subcarinales ipsilaterales o ambos	Metástasis a ganglios linfáticos mediastinales, subcarinales ipsilaterales o ambos
N3	Metástasis hacia los ganglios linfáticos mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales	Metástasis a ganglios linfáticos mediastinales e hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales
Metástasis (M)		
M0	Sin metástasis a distancia	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (incluye nódulos de tumor en distintos lóbulos a partir del primario)	Metástasis a distancia
M1a		Nódulos separados del tumor en un lóbulo contralateral
		Tumor con nódulos pleurales o derrame maligno pleural o pericárdico
M1b		Metástasis a distancia

[a] Supervivencia según la séptima edición.
Abreviatura: TNM, tumor-nódulo-metástasis.
Fuente: La porción inferior del cuadro fue reimpresa con autorización de P Goldstraw *et al*: J *Thorac Oncol* 2:706, 2007.

TRATAMIENTO CÁNCER PULMONAR (CUADRO 69-2)

1. Cirugía en individuos con enfermedad localizada y cáncer de células no pequeñas. Sin embargo, la mayoría de los que se sometieron a lo que se pensaba era una resección curativa, al final sucumben a la enfermedad metastásica. La quimioterapia complementaria [cisplatino, cuatro ciclos a 100 mg/m^2 más un segundo fármaco activo (etopósido, vinblastina, vinorelbina, vindesina, un taxano)] en pacientes con resección total de enfermedad en etapa IIA y IIB puede prolongar un poco la supervivencia.

CUADRO 69-2 Resumen de las estrategias terapéuticas para pacientes con cáncer pulmonar

Cáncer de células no pequeñas
Estadios IA, IB, IIA, IIB y algunos IIIA:
Resección quirúrgica para estadios IA, IB, IIA y IIB
Resección quirúrgica con disección completa de ganglios mediastínicos y consideración de CRx para enfermedad en estadio IIIA con "afectación N2 mínimo" (descubierta en toracotomía o mediastinoscopia)
Considerar RT posoperatoria para pacientes con enfermedad N2
Etapa IB: análisis de riesgos-beneficios de CRx complementaria; no siempre se aplica
Etapa II: CRx complementaria
RT curativa potencial para pacientes "inoperables"
Etapa IIIA con tipos seleccionados de tumores en etapa T3:
Tumores con invasión de pared torácica (T3): resección en bloque de tumor con la pared torácica afectada y consideración de RT posoperatoria
Tumores del surco superior (de Pancoast) (T3): RT preoperatoria (30 a 45 Gy) y CRx seguida de resección en bloque de pulmón y pared torácica afectados con RT posoperatoria
Afectación de vías respiratorias proximales (<2 cm de la carina) sin ganglios mediastínicos: resección en manga si es posible conservar el pulmón normal distal, o neumonectomía
Etapas IIIA "enfermedad N2 avanzada, voluminosa, con evidencia clínica" (descubierta antes de la operación) y enfermedad IIIB que puede incluirse en un puerto de RT tolerable:
RT + CRx concurrente con potencial curativo si el estado de desempeño y las condiciones médicas generales son razonables; de lo contrario, CRx secuencial seguida de RT, o RT sola
Enfermedad estadio IIIB con invasión de la carina (T4), pero sin afectación N2
Considerar neumonectomía con resección traqueal en manga y anastomosis directa con el bronquio principal contralateral
Etapa IV y enfermedad IIIB más avanzada:
RT en sitios locales sintomáticos
CRx para pacientes ambulatorios; considerar CRx y bevacizumab para pacientes seleccionados
Drenaje con sonda torácica de derrames pleurales malignos grandes
Considerar la resección del tumor primario y metastásico para metástasis cerebral o suprarrenal aisladas
Cáncer pulmonar de células pequeñas
Etapa limitada (buen estado de desempeño): CRx combinada + RT torácica concurrente
Etapa avanzada (buen estado de desempeño): CRx combinada
Sujetos con respuesta tumoral completa (todas las etapas): considerar RT craneal profiláctica
Pacientes con mal estado general (en todas las etapas)
CRx combinada con dosis modificada
RT paliativa
Broncoalveolar o adenocarcinoma con mutaciones en el receptor EGF o ALK de rearreglo
Gefitinib o erlotinib, inhibidores de la actividad cinasa del receptor EGF
Crizotinib, un inhibidor del ALK

(*continúa*)

CUADRO 69-2 Resumen de las estrategias terapéuticas para pacientes con cáncer pulmonar (*Continuación*)
Todos los pacientes
RT para metástasis cerebrales, compresión de la médula espinal, lesiones líticas en huesos que soportan carga, lesiones locales sintomáticas (parálisis nerviosas, obstrucción de vías respiratorias, hemoptisis, obstrucción de vena intratorácica grande, en cáncer pulmonar de células no pequeñas y en cáncer de células pequeñas que no responde a CRx)
Diagnóstico y tratamiento apropiados de otros problemas médicos y atención de apoyo durante la CRx
Estímulo para suspender tabaquismo
Ingreso a estudio clínico, si es elegible

Abreviaturas: CRx, quimioterapia; EGF, factor de crecimiento epidérmico; RT, radioterapia.

2. Nódulo pulmonar solitario: los factores que sugieren la resección incluyen consumo de cigarrillos, edad ≥35 años, lesión relativamente grande (>2 cm), ausencia de calcificación, síntomas torácicos y crecimiento de una lesión en comparación con CXR antigua, figura 69-1.
3. Para cáncer pulmonar de células no pequeñas etapa II imposible de resecar, la combinación de radioterapia torácica con quimioterapia basada en cisplatino disminuye la mortalidad en cerca de 25% a un año.
4. Para cáncer de células no pequeñas imposible de extirpar, enfermedad metastásica o rechazo de la intervención quirúrgica: se considera radioterapia; la adición de quimioterapia basada en cisplatino/taxano reduce el riesgo de muerte en 13% a los dos años y mejora la calidad de vida. El pemetrexed tiene actividad en individuos con enfermedad progresiva.
5. Cáncer de células pequeñas: la modalidad terapéutica de elección es la quimioterapia combinada; la respuesta después de seis a 12 semanas predice la supervivencia a mediano y largo plazos.
6. La adición de radioterapia a la quimioterapia en el cáncer pulmonar de células pequeñas y etapa limitada puede aumentar la supervivencia a cinco años de 11 a 20%.
7. La radiación craneal profiláctica mejora en 5% más la supervivencia en el cáncer pulmonar de células pequeñas y etapa limitada.
8. Obliteración con láser del tumor mediante broncoscopia en presencia de obstrucción bronquial.
9. Radioterapia para metástasis cerebrales, compresión medular, tumoraciones sintomáticas, lesiones óseas.
10. Se recomienda la suspensión del tabaquismo.
11. Los individuos con carcinoma broncoalveolar (3% de todos los pacientes con cáncer pulmonar) a menudo tienen mutaciones activas en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Estos enfermos suelen responder a gefitinib o erlotinib, inhibidores del receptor EGF. Cerca de 5% de éstos poseen reordenamiento activadores del gen *alk* y algunos responden al crizotinib.

PRONÓSTICO

Al momento del diagnóstico, sólo 20% de los pacientes tiene enfermedad localizada. La supervivencia general a cinco años es de 30% para varones y 50% para mujeres con enfermedad localizada, y 5% para los individuos con enfermedad avanzada. En el **cuadro 69-3** se enumeran la supervivencia en función de la etapa.

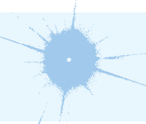
DETECCIÓN

El *National Cancer Institute* realizó un estudio de detección de cáncer de pulmón en pacientes con alto riesgo (55 a 74 años de edad con antecedente de tabaquismo de +30 paquetes de cajetillas de cigarrillos al año) con una CT helicoidal con dosis baja se redujo la mortalidad de cáncer en 20% pero tuvo sólo un efecto pequeño en la mortalidad general.

CUADRO 69-3 Supervivencia cinco años por etapa de clasificación TNM del cáncer pulmonar no microcítico (séptima edición)

Etapa	TNM, séptima edición	Supervivencia a 5 años (%)
IA	T1a-T1bN0M0	73%
IB	T2aN0M0	58%
IIA	T1a-T2aN1M0 T2bN0M0	46%
IIB	T2bN1M0 T3N0M0	36%
IIIA	T1a-T3N2M0 T3N1M0 T4N0-1M0	24%
IIIB	T4N2M0 T1a-T4N3M0	9%
IV	Cualquier T Cualquier T más M1a o M1b	13%

Abreviatura: TNM, tumor-nódulo-metástasis.



Para una revisión más detallada, véase Horn L, Lovly CM, Johnson DH: Neoplasias del pulmón, cap. 107, p. 506, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

70 Cáncer de mama

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Es el tumor más frecuente en mujeres. En Estados Unidos, en 2015 fueron diagnosticadas de cáncer de mama 234 190 mujeres y fallecieron por esta patología 40 730. Los varones también sufren cáncer mamario, con una proporción entre mujeres y varones de 150:1. Este tumor es dependiente de hormonas. Las mujeres con menarca tardía, menopausia temprana y primer embarazo a término antes de los 18 años tienen una reducción significativa del riesgo. La mujer estadounidense promedio tiene un riesgo aproximado de uno a nueve de desarrollar cáncer mamario a lo largo de su vida. Las grasas de los alimentos son un factor de riesgo controvertido. Los anticonceptivos orales tienen poco o ningún efecto en el riesgo de cáncer de mama y se sabe que reducen el riesgo de cáncer endometrial y de ovario. La interrupción voluntaria del embarazo no aumenta el riesgo de cáncer de mama. Es probable que el tratamiento hormonal de remplazo con estrógenos incremente sólo ligeramente el riesgo de cáncer de mama, pero, en cualquier caso, los efectos beneficiosos de los estrógenos en la calidad de vida, la densidad mineral ósea y la disminución de riesgo de cáncer colorrectal son superados por el incremento de riesgo cardiovascular y trombótico atribuible a los estrógenos. Las mujeres que reciben radioterapia antes de los 30 años tienen mayor riesgo. El riesgo de cáncer de mama se incrementa cuando una hermana y la madre tuvieron la enfermedad.

GENÉTICA

Entre 8 y 10% de los casos de cáncer de mama son probablemente familiares. Las mutaciones *BRCA-1* representan cerca de 5%. El gen *BRCA-1* se encuentra en el cromosoma 17q21; es un gen supresor de tumores que parece intervenir en la corrección de las mutaciones asociadas a la transcripción del DNA. Las mujeres judías asquenazis tienen una probabilidad de 1% de tener una mutación frecuente (deleción de adenina y guanina en la posición 185). El síndrome *BRCA-1* supone, en la mujer, un riesgo más elevado de cáncer de ovario, y en el varón, un riesgo más elevado de cáncer de próstata. La mutación del *BRCA-2* en el cromosoma 11 está presente en un 2 a 3% de los casos de cáncer mamario. Esta mutación se asocia a un mayor riesgo de cáncer mamario tanto en varones como en mujeres. Las mutaciones de la línea germinal en p53 (síndrome de Li-Fraumeni) son muy raras, pero en tales familias se presentan cáncer mamario, sarcomas y otros tumores malignos. Las mutaciones de la línea germinal en *PALB2*, *hCHK2* y *PTEN* podrían explicar algunos casos de cáncer de mama familiar. Los cánceres de mama esporádicos muestran muchas alteraciones genéticas, como la sobreexpresión de *HER2/neu* en 25% de los casos, mutaciones p53 en 40% y pérdida de heterocigosidad en otros *loci*.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el cáncer de mama se diagnostica mediante biopsia de un nódulo detectado en una mamografía o por palpación. Debe instarse a las mujeres para que se autoexploren sus mamas cada mes. En las premenopáusicas, las tumoraciones dudosas o no sospechosas (pequeñas) deben reexaminarse en un plazo de dos a cuatro semanas (fig. 70-1).

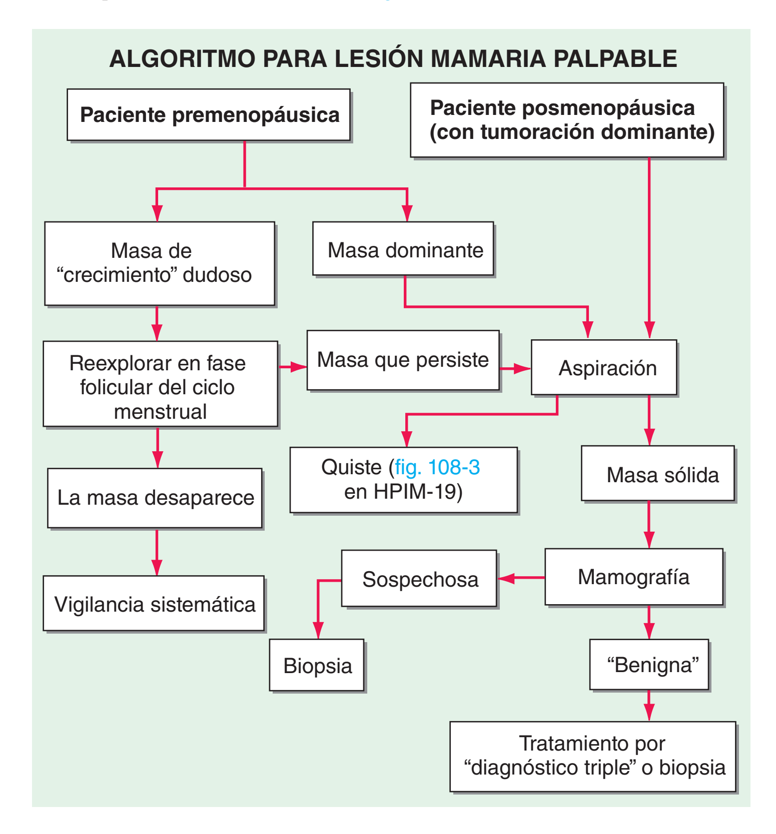


FIGURA 70-1 Algoritmo para una tumoración mamaria palpable.

Una masa en una premenopáusica que persiste durante todo el ciclo y cualquier tumoración en una posmenopáusica debe someterse a aspiración. Si la masa es un quiste lleno de líquido no sanguinolento que desaparece con la aspiración, la paciente puede regresar a las revisiones rutinarias. Si la aspiración del quiste deja una tumoración residual o revela líquido sanguinolento, es preciso realizar mamografía y biopsia por escisión. Si la masa es sólida, debe realizarse mamografía y biopsia. Está demostrado que las mamografía de rutina realizadas cada dos años a partir de los 50 años salvan vidas. Existe controversia sobre la posibilidad de iniciar las mamografías rutinarias a partir de los cuarenta años. Los hechos que van en contra de esta medida son los siguientes: 1) la enfermedad es mucho menos frecuente en el grupo de 40 a 49 años y la detección casi siempre es menos exitosa para los problemas menos frecuentes; 2) el estudio de anormalidades mamográficas en el grupo de 40 a 49 años de edad diagnostica cánceres con menor frecuencia, y 3) cerca de 50% de las mujeres que se someten a detección anual durante el cuarto decenio de edad tendrán alguna anormalidad que va a requerir un procedimiento diagnóstico (casi siempre biopsia), pero muy pocas valoraciones revelan cáncer. Sin embargo, muchos creen en el valor de la mamografía de detección a partir de los 40 años. Después de 13 a 15 años de seguimiento, las mujeres que iniciaron la detección a los 40 años tienen un pequeño beneficio en cuanto a la supervivencia. Las mujeres con cáncer mamario familiar tienen más a menudo resultados falsos negativos en las mamografías. Las imágenes por resonancia magnética (MRI) son una mejor herramienta de detección en estas mujeres. Las mujeres con tejido mamario denso (>50% de tejido fibroglandular) tienen mayor riesgo (1.2 a 2 veces) pero no está claro si requieren mayor vigilancia.

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR

El tratamiento y el pronóstico dependen del estadio (etapa) de la enfermedad (**cuadro 70-1**). A menos que la tumoración mamaria sea grande o invada la pared torácica, se debe realizar la estadificación de la axila ipsolateral al momento de la mastectomía parcial (véase más adelante). Para pacientes en un estadío determinado, las características individuales del tumor influyen en el pronóstico: la expresión de receptores estrogénicos mejora el pronóstico, mientras que la sobreexpresión de *HER2/neu*, la mutación en p53, la fracción de crecimiento alta y la aneuploidía agravan el

CUADRO 70-1 Estadificación del cáncer de mama

Tumor primario (T)	
T0	Sin evidencia de tumor primario
TIS	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤2 cm
T1a	Tumor >0.1 cm, pero ≤0.5 cm
T1b	Tumor >0.5, pero ≤1 cm
T1c	Tumor >1 cm, pero ≤2 cm
T2	Tumor >2 cm, pero ≤5 cm
T3	Tumor >5 cm
T4	Extensión a pared torácica, inflamación, lesiones satélite, ulceraciones
Ganglios linfáticos regionales (N)	
PN0(i−)	Sin metástasis histológica a ganglios linfáticos, IHC negativa
PN0(i+)	Sin metástasis histológica a ganglios linfáticos, IHC positiva, sin cúmulo IHC > 0.2 mm
PN0(mol−)	Sin metástasis histológica a ganglios linfáticos, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)
PN0(mol+)	Sin metástasis histológica a ganglios linfáticos, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)
PN1	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares, o en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela, pero sin datos clínicos

(*continúa*)

CUADRO 70-1 Estadificación del cáncer de mama (*Continuación*)

PN1mi	Micrometástasis (>0.2 mm, ninguna >2.0 mm)		
PN1a	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares		
PN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con daño microscópico detectado por disección de ganglio centinela, pero *sin datos clínicos*.[a]		
PN1c	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos con daño microscópico detectado por disección de ganglio centinela, pero sin datos clínicos.[a] (Si hay más de tres ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamarios internos se clasifican como pN3b para reflejar el aumento de carga tumoral.)		
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares o en ganglios mamarios internos con evidencia clínica en *ausencia* de metástasis a ganglios linfáticos axilares.		
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios mamarios internos ipsolaterales con evidencia clínica,[a] o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópica sin datos clínicos en ganglios mamarios internos, o en ganglios supraclaviculares ipsolaterales		
Metastasis a distancia (M)			
M0	Sin metástasis distantes		
M1	Metástasis a distancia (incluye diseminación a ganglios supraclaviculares ipsolaterales)		
Estadios por grupo			
Estadio 0	TIS	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

[a] La evidencia clínica se define como la detección en estudios de imágenes (excepto linfocentelleografía) o por exploración clínica.
Abreviaturas: IHC, inmunohistoquímica; RT-PCR, transcriptasa inversa/reacción en cadena de polimerasa.
Fuente: Utilizado con autorización del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original de este material es el *AJCC Cancer Staging Manual,* 7a ed. New York, Springer, 2010; *www.springeronline.com.*

pronóstico. El perfil molecular ha identificado por medios genéticos diferentes subgrupos, lo que incluye los subgrupos luminales A y B (positivos para receptores de estrógeno), subgrupos similares a tejido mamario normal, con amplificación de *HER2* y basales (o triple negativo con base en la ausencia de expresión de receptores hormonales o expresión excesiva de HER2. Estos subgrupos tienen diferentes pronósticos. El cáncer de mama puede diseminarse casi a cualquier tejido, pero con mayor frecuencia lo hace a los huesos, pulmones, hígado, tejido blando y cerebro.

TRATAMIENTO CÁNCER DE MAMA

En el cuadro 70-2 se muestra el porcentaje de supervivencia a los cinco años por estadio. El tratamiento varía según el estadio de la enfermedad y la expresión de receptores hormonales y HER2.

El carcinoma ductal *in situ* es un tumor no invasor presente en los conductillos mamarios. El tratamiento de elección es la escisión amplia con radioterapia mamaria. En un estudio, el tamoxifeno coadyuvante redujo más el riesgo de recidiva.

El cáncer de mama invasor puede clasificarse como operable, avanzado local y metastásico. En el cáncer mamario operable, el resultado del tratamiento primario es el mismo con mastectomía radical modificada o con tumorectomía seguida de radiación mamaria. La disección axilar puede sustituirse por biopsia del ganglio centinela para valorar la afectación ganglionar. El ganglio centinela se identifica mediante la inyección de un pigmento en el drenaje del tumor durante la operación; el primer ganglio en el que aparece el pigmento es el ganglio centinela. Las mujeres con tumores menores de 1 cm y ganglios axilares negativos no requieren tratamiento complementario aparte de la tumorectomía primaria y la radiación mamaria. La quimioterapia combinada coadyuvante durante seis meses parece beneficiar a las premenopáusicas con ganglios linfáticos positivos; a las premenopáusicas y posmenopáusicas con ganglios negativos pero con tumores grandes o factores pronósticos desfavorables, y a las posmenopáusicas con ganglios linfáticos positivos cuyos tumores no expresan receptores de estrógenos. Los tumores que expresan receptores de estrógenos que miden más de 1 cm, con o sin afectación de ganglios linfáticos, se tratan con inhibidores de la aromatasa. Las pacientes que iniciaron el tratamiento con tamoxifeno antes que se aprobaran los inhibidores de la aromatasa deben cambiar a un inhibidor de la aromatasa una vez completados los cinco años con tamoxifeno y continuar con el inhibidor de aromatasa durante cinco años más.

La quimioterapia coadyuvante se utiliza en combinación con tratamiento de bloqueo hormonal (inhibidores de aromatasa o tamoxifeno) en mujeres con tumores que expresan receptores de estrógenos y que tienen ganglios afectados, y se usa sin bloqueo hormonal en aquellas que no expresan receptores de estrógenos aunque los ganglios estén afectados, ya sean premenopáusicas o posmenopáusicas. Se han usado varios regímenes. Parece que el más eficaz es de cuatro ciclos de doxorrubicina, 60 mg/m^2, más ciclofosfamida, 600 mg/m^2, IV el día 1 de cada ciclo de tres semanas, seguido de cuatro ciclos de paclitaxel, 175 mg/m^2, en infusión por 3 h el día 1 de cada ciclo de tres semanas. En las mujeres con tumores HER2+, el trastuzumab incrementa el potencial de la quimioterapia para prevenir recidivas. La actividad de otras combinaciones está en proceso de investigación. En las premenopáusicas, el bloqueo hormonal ovárico [p. ej., con goserelina, inhibidor de la hormona liberadora de hormona luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH)] puede ser tan eficaz como la quimioterapia complementaria.

CUADRO 70-2 Índice de supervivencia a cinco años en cáncer mamario por estadio

Estadio	Supervivencia a cinco años (porcentaje de pacientes)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

Fuente: Datos modificados del *National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER).

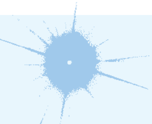
El tratamiento complementario con tamoxifeno (20 mg/día durante cinco años) o un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) se administra en premenopáusicas o posmenopáusicas con tumores que expresan receptores estrogénicos, con ganglios positivos o con ganglios negativos, pero con grandes tumores o factores pronósticos desfavorables. El cáncer de mama recurre en casi la mitad de las pacientes con enfermedad localizada. El tratamiento complementario a dosis muy altas en combinación con factores estimulantes de colonias para evitar la aplasia medular no parece beneficiar ni siquiera a las mujeres con alto riesgo de recurrencia.

Las pacientes con cáncer mamario avanzado localmente se benefician de quimioterapia combinada neoadyuvante (p. ej., CAF: ciclofosfamida 500 mg/m^2, doxorrubicina 50 mg/m^2 y 5-fluoruracilo 500 mg/m^2 todos IV los días 1 y 8 de un ciclo mensual por seis ciclos) seguido de cirugía más radioterapia mamaria.

El tratamiento para la enfermedad metastásica depende de la presencia o ausencia de receptores estrogénicos y del criterio terapéutico. No se conoce un tratamiento que cure a las pacientes con enfermedad metastásica. Los estudios con asignación al azar no muestran que la quimioterapia a dosis masiva suplementada con células madre hematopoyéticas para evitar la aplasia medular aumente la supervivencia. La mediana de supervivencia es cercana a 22 meses con el tratamiento convencional: inhibidores de la aromatasa para tumores con receptores estrogénicos y quimioterapia combinada para tumores sin receptores estrogénicos. Las pacientes cuyos tumores expresan *HER2/neu* tienen mayores índices de respuesta si se agrega trastuzumab (anti-*HER2/neu*) a la quimioterapia. Trastuzumab emtansina es un fármaco conjugado que actúa sobre las células que expresan *HER2* y que posee actividad antitumoral. Algunos sugieren el uso secuencial de fármacos mejor que su combinación en caso de enfermedad metastásica. Los medicamentos activos en la enfermedad resistente a antraciclinas y taxano son capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán y platino. Las mujeres en las que la enfermedad progresa durante el tratamiento complementario con tamoxifeno podrían beneficiarse con un inhibidor de la aromatasa, como letrozol o anastrozol. La mitad de las pacientes que han respondido a un tratamiento con bloqueo hormonal responderán a otro. Los bisfosfonatos reducen la hipercalcemia tumoral por metástasis ósea y podrían favorecer los efectos antitumorales de otros tratamientos. La radioterapia es eficaz como tratamiento paliativo.

PREVENCIÓN

Las mujeres con cáncer de mama tienen una incidencia anual de 0.5% de desarrollar un segundo cáncer de mama. Las pacientes con mayor riesgo de cáncer de mama pueden reducirlo en 49% si toman tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa durante cinco años. Las mujeres con mutaciones *BRCA-1* pueden disminuir el riesgo en 90% con la mastectomía simple.



Para una revisión más detallada, véase Lippman ME: Cáncer de mama, cap. 108, p. 523, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

71 Tumores del tubo digestivo

CARCINOMA ESOFÁGICO

En 2015, en Estados Unidos se diagnosticaron 16 980 casos y 15 590 muertes por este tumor; es menos frecuente en mujeres que en varones. La incidencia más alta se alcanza en ciertas regiones

de China, Irán, Afganistán, Siberia, Mongolia. En Estados Unidos, afecta con mayor frecuencia a individuos de raza negra que a blancos; casi siempre se presenta en el sexto decenio de edad o después; la supervivencia a cinco años es <10% porque la mayor parte de los pacientes se presenta con enfermedad avanzada.

Patología

En 20% de los casos se trata de carcinoma epidermoide, más frecuente en los dos tercios superiores; menos de 75% es adenocarcinoma, generalmente en el tercio distal, y se origina en una región de metaplasia columnar (esófago de Barrett), tejido glandular o como extensión directa del adenocarcinoma gástrico proximal. El linfoma y melanoma son poco comunes. Cerca de 5% de los cánceres esofágicos se ubica en el tercio superior, 20% en el tercio medio y 75% en el tercio inferior. Alrededor de 15% de los tumores expresan *HER2/neu*.

Factores de riesgo

Principales factores de riesgo para el carcinoma epidermoide: alcoholismo, tabaquismo (la combinación tiene efecto sinérgico). Otros factores de riesgo: consumo de lejía y estenosis esofágica, exposición a radiación, cáncer de cabeza y cuello, acalasia, opiáceos fumados, síndrome de Plummer-Vinson, tilosis, consumo crónico de té demasiado caliente, deficiencia de vitamina A, zinc, molibdeno. El esófago de Barrett es un factor de riesgo de adenocarcinoma.

Manifestaciones clínicas

Disfagia progresiva (inicialmente para sólidos, luego para líquidos), es frecuente la pérdida rápida de peso, dolor torácico (por diseminación mediastínica), odinofagia, aspiración pulmonar (obstrucción, fístula traqueoesofágica), ronquera (parálisis de nervio laríngeo), hipercalciemia (hipersecreción de péptido relacionado con la hormona paratiroidea en los carcinomas escamosos); la hemorragia es infrecuente, a veces grave; a menudo, la exploración no tiene datos anormales.

Diagnóstico

El esofagograma con bario con doble contraste es útil como prueba inicial en la disfagia; la esofagogastroscopia es la prueba más sensible y específica; se confirma con la combinación de biopsia endoscópica y examen citológico de muestra obtenida con cepillado mucoso (ninguno es lo bastante sensible por sí solo); la CT y la ecografía endoscópica permiten valorar la diseminación local y ganglionar. La PET permite valorar los ganglios linfáticos mediastínicos y la afección a sitios distantes.

TRATAMIENTO CARCINOMA ESOFÁGICO

La resección quirúrgica es factible sólo en 40% de los casos; se acompaña de un alto índice de complicaciones (fístula, absceso, aspiración). *Carcinoma epidermoide:* la resección quirúrgica después de quimioterapia [5-fluoruracilo (5FU), cisplatino] más radioterapia prolonga la supervivencia y puede mejorar el índice de curación. *Adenocarcinoma:* rara vez es posible la resección curativa; menos de 20% de los individuos con tumores resecables sobrevive a cinco años. Las medidas paliativas son ablación con láser, dilatación mecánica, radioterapia y una prótesis luminal para evitar el paso por el tumor. Muchas veces son necesarias la gastrostomía o yeyunostomía para apoyo nutricional. El tratamiento antineoplásico (quimioterapia) preoperatorio con radioterapia simultánea es un poco más eficaz pero con más efectos secundarios.

CARCINOMA GÁSTRICO

La mayor incidencia se observa en Japón, China, Chile, Irlanda; la incidencia va en descenso en todo el mundo, hasta una octava parte en Estados Unidos en los últimos 60 años. En 2015 hubo 24 590 casos nuevos y 10 720 muertes. Proporción varones:mujeres, 2:1; la incidencia máxima se alcanza entre el sexto y séptimo decenio; la supervivencia general a cinco años es menor de 15%.

Factores de riesgo

Mayor incidencia en grupos socioeconómicos bajos; los estudios en emigrantes y sus descendientes sugieren un componente ambiental. Varios factores alimenticios se relacionan con el incremento

de la incidencia: nitratos, alimentos ahumados, alimentos muy salados. El componente genético se sugiere por el aumento de la incidencia en familiares en primer grado de los sujetos afectados; otros factores de riesgo son gastritis atrófica, infección con *Helicobacter pylori*, gastrectomía Billroth II, gastroyeyunostomía, pólipos gástricos adenomatosos, anemia perniciosa, pólipos gástricos hiperplásicos (los dos últimos se relacionan con gastritis atrófica), enfermedad de Ménétrier; hay un ligero aumento del riesgo con el grupo sanguíneo A.

Patología

Adenocarcinoma en 85%; casi siempre es focal (polipoide, ulcerativo) y dos tercios se localizan en el antro o la curvatura menor, con frecuencia ulcerativo ("tipo intestinal"); menos a menudo es infiltrativo difuso (linitis plástica) o de diseminación superficial (lesiones difusas más frecuentes en pacientes jóvenes, presenta menos variación geográfica, su pronóstico es en extremo malo. Se disemina sobre todo a ganglios locales, hígado, peritoneo; la diseminación sistémica es infrecuente. El linfoma representa 15% (la localización extraganglionar más frecuente en individuos inmunocompetentes), puede presentarse como tumor de grado bajo del tejido linfoide relacionado con la mucosa (MALT) o como linfoma difuso de gran malignidad de linfocitos B grandes. El leiomiosarcoma o tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es raro.

Manifestaciones clínicas

Por lo general se presenta como molestia abdominal superior progresiva a menudo con pérdida de peso, anorexia, náusea, hemorragia del tubo digestivo aguda o crónica (ulceración mucosa); disfagia (localización en cardias); vómito (afectación pilórica y extendida); saciedad temprana; la exploración suele ser normal al comienzo de la evolución; más tarde, los signos más frecuentes son sensibilidad abdominal, palidez y caquexia; es infrecuente que haya una tumoración palpable; la diseminación metastásica a veces se manifiesta por hepatomegalia, ascitis, adenopatía supraclavicular izquierda o del grupo escaleno; una tumoración periumbilical, ovárica o prerrectal (signo de Blumer), febrícula, alteraciones cutáneas (nódulos, dermatomiositis, acantosis nigricans o queratosis seborreica múltiple). Datos de laboratorio: anemia ferropénica en dos tercios de los pacientes; sangre oculta en heces en 80%; rara vez se acompaña de pancitopenia y anemia hemolítica microangiopática (por infiltración medular), reacción leucemoide, tromboflebitis migratoria o acantosis nigricans.

Diagnóstico

El trago de bario con doble medio de contraste ha sido sustituido en gran medida por estudios más sensibles y específicos como la esofagogastroscopia y CT para estadificar si es posible la resección; la confirmación histopatológica por biopsia o por examen citológico de cepillado de la mucosa y las biopsias superficiales, que son menos sensibles para linfomas (que a menudo se ubican en el espacio submucoso); son importantes para diferenciar las úlceras gástricas benignas de las malignas con biopsias múltiples de la vigilancia para demostrar la cicatrización de las úlceras.

TRATAMIENTO CARCINOMA GÁSTRICO

Adenocarcinoma: la gastrectomía ofrece la única opción de curación (sólo es posible en menos de un tercio de los casos); los tumores raros que se limitan a la mucosa pueden extirparse con curación en 80%. En caso de invasión más profunda, las metástasis ganglionares disminuyen la supervivencia a cinco años a 20% de los pacientes con tumores extirpables en ausencia de diseminación metastásica evidente (**cuadro 71-1**). La gastrectomía subtotal tiene eficacia similar a la gastrectomía total para lesiones gástricas distales, pero con menor morbilidad; no hay beneficios claros con la extirpación del bazo y una parte del páncreas, ni con la extirpación radical de ganglios linfáticos. La quimioterapia complementaria (5FU/ácido folínico) más radioterapia después de la resección primaria produce un aumento de siete meses en la mediana de supervivencia. La quimioterapia neoadyuvante con epirrubicina, cisplatino y 5FU pueden descender el estadio del tumor y aumentar la eficacia de la cirugía. El tratamiento paliativo del dolor, la obstrucción y la hemorragia consiste en cirugía, dilatación endoscópica, radioterapia y quimioterapia, y ramucirumab, un anticuerpo contra factores angiógenos.

CUADRO 71-1 Sistema de estadificación para carcinoma gástrico

Estadio (etapa)	TNM	Características	Datos del *American College of Surgeons* No. de casos, %	Supervivencia a 5 años, %
0	$T_{is}N0M0$	Ganglios negativos; limitado a la mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Ganglios negativos; invasión de lámina propia o submucosa	7	59
IB	T2N0M0 T1N1M0	Ganglios negativos; invasión de muscular propia	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0	Ganglios positivos; invasión que excede la mucosa, pero dentro de la pared	17	29
		0		
	T3N0M0	Ganglios negativos; extensión a través de la pared		
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Ganglios positivos; invasión de la muscular propia o a través de la pared	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Ganglios negativos; adherencia a tejido circundante	14	9
IIIC	T4N2-3M0	>3 ganglios positivos; invasión de la serosa o las estructuras adyacentes		
	T3N3M0	7 o más ganglios positivos; penetra en la pared sin invadir la serosa ni las estructuras adyacentes		
IV	T4N2M0	Ganglios positivos; adherencia a tejido circundante	30	3
		0		
	T1-4N0-2-M1	Metástasis distantes		

Abreviatura: TNM, tumor, nódulos, metástasis.

Linfoma: el linfoma MALT de grado bajo se produce por infección con *H. pylori* y la erradicación de la infección induce remisiones completas en 50% de los casos; el resto responde a quimioterapia combinada que incluya ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona (CHOP) más rituximab. El linfoma difuso de linfocitos B grandes puede tratarse con CHOP más rituximab o con gastrectomía subtotal seguida de quimioterapia; la supervivencia a cinco años es de 50 a 60%.

Leiomiosarcoma: la resección quirúrgica es curativa en la mayoría de los pacientes. Los tumores que expresan tirosina cinasa *c-kit* (CD117), GIST, responden a mesilato de imatinib en un porcentaje importante de casos.

TUMORES GÁSTRICOS BENIGNOS

Son mucho menos frecuentes que los tumores gástricos malignos; los más comunes son los pólipos hiperplásicos; los adenomas, hamartomas y leiomiomas son raros. Un 30% de los adenomas y ocasionalmente los pólipos hiperplásicos se relacionan con tumores gástricos malignos. Los síndromes de poliposis incluyen el de Peutz-Jeghers y la poliposis familiar (hamartomas y adenomas), síndrome de Gardner (adenomas) y el de Cronkhite-Canada (pólipos quísticos). Véase “Pólipos de colon”, más adelante.

Manifestaciones clínicas

Casi siempre son asintomáticos; a veces se presentan con hemorragia o molestia epigástrica vaga.

TRATAMIENTO TUMORES GÁSTRICOS BENIGNOS

Escisión endoscópica o quirúrgica.

TUMORES DEL INTESTINO DELGADO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tumores infrecuentes (alrededor de 5% de todas las neoplasias GI); casi siempre se manifiestan con hemorragia, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre u obstrucción intestinal (intermitente o fija); mayor incidencia de linfomas en individuos con enteropatía sensible a gluten, enfermedad de Crohn con afectación del intestino delgado, sida, trasplante previo de órgano, trastornos autoinmunitarios.

Patología

Por lo general son benignos; los más frecuentes son adenomas (casi siempre duodenales), leiomiomas (intramurales) y lipomas (casi siempre ileales); 50% de los tumores malignos es adenocarcinoma, por lo general en duodeno en la ampolla de Vater o en sus proximidades o parte proximal de yeyuno, a menudo coexiste con adenomas benignos. Los linfomas intestinales primarios (no Hodgkin) representan 25% y se manifiestan como tumoración focal (tipo occidental), que suele ser un linfoma de linfocitos T relacionado con enfermedad celiaca previa, o como infiltración difusa (tipo mediterráneo), que casi siempre es enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID; enfermedad de cadena pesada α); si es un linfoma MALT de linfocitos B relacionado con infección por *Campylobacter jejuni*, puede manifestarse como malabsorción intestinal. Los tumores carcinoides (por lo general asintomáticos) a veces causan hemorragia o intususcepción (véase más adelante).

Diagnóstico

La endoscopia y la biopsia son más útiles para tumores del duodeno y parte proximal del yeyuno; en los demás casos, el estudio radiológico con bario es la mejor prueba diagnóstica. La instilación directa de contraste en el intestino delgado (enteroclisis) a veces revela tumores que no se ven con la radiografía habitual del intestino delgado. A menudo se requieren angiografía (para detectar plexo vascular del tumor) o laparotomía para hacer el diagnóstico; la CT ayuda a valorar la extensión del tumor (sobre todo de linfomas).

TRATAMIENTO TUMORES DEL INTESTINO DELGADO

Escisión quirúrgica. Parece que la quimioterapia adyuvante es útil para el linfoma focal. Al parecer, el IPSID es curable con quimioterapia combinada empleada en caso de linfoma de gran malignidad más antibióticos orales (p. ej., tetraciclina). No se ha demostrado la utilidad de la quimioterapia o la radioterapia en otros tumores del intestino delgado.

PÓLIPOS DE COLON

ADENOMAS TUBULARES

Están presentes en casi 30% de los adultos; son pediculados o sésiles, casi siempre asintomáticos; cerca de 5% presentan sangre oculta en heces; pueden producir obstrucción; el riesgo de degeneración maligna se relaciona con su tamaño (<2% si es <1.5 cm de diámetro; >10% si es >2.5 cm de diámetro) y es más alto en los pólipos sésiles. Un 65% se observa en el recto y sigmoide. El diagnóstico se establece mediante enema con bario, sigmoidoscopia o colonoscopia. *Tratamiento:* colonoscopia completa para detectar lesiones sincrónicas (presentes en 30%), resección endoscópica (intervención quirúrgica si el pólipo es grande o inaccesible por colonoscopia), vigilancia y seguimiento con colonoscopia cada dos o tres años.

ADENOMAS VELLOSOS

Por lo general son más grandes que los adenomas tubulares en el momento del diagnóstico; a menudo son sésiles; presentan alto riesgo de malignidad (hasta 30% cuando son >2 cm); son más frecuentes en el colon izquierdo; a veces se relacionan con diarrea secretoria rica en potasio. *Tratamiento:* igual que para los adenomas tubulares.

PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS

Son asintomáticos; casi siempre son un hallazgo incidental en la colonoscopia; rara vez miden más de 5 mm, no tienen potencial maligno. No requieren tratamiento.

SÍNDROMES DE POLIPOSIS HEREDITARIA

Véase cuadro 71-2.

CUADRO 71-2 Síndromes hereditarios (autosómicos dominantes)

De poliposis gastrointestinal

Síndrome	Distribución de pólipos	Tipo histológico	Potencial maligno	Lesiones relacionadas
Poliposis adenomatosa familiar	Colon	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome de Gardner	Colon e intestino delgado	Adenoma	Frecuente	Osteomas, fibromas, lipomas, quistes epidermoides, cánceres ampollares, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
Síndrome de Turcot	Colon	Adenoma	Frecuente	Tumores cerebrales
Síndrome sin poliposis (de Lynch)	Colon (a menudo proximal)	Adenoma	Frecuente	Tumores ováricos y endometriales
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestino delgado y colon, estómago	Hamartoma	Raro	Pigmentación mucocutánea; tumores de ovario, mama, páncreas, endometrio
Poliposis juvenil	Intestinos delgado y grueso, estómago	Hamartoma, rara vez progresa a adenoma	Raro	Varias anormalidades congénitas

1. *Poliposis colónica familiar* (FPC). Poliposis adenomatosa pancolónica difusa (hasta varios miles de pólipos); se hereda de forma autosómica dominante, relacionada con deleción en el gen de poliposis adenomatosa del colon (APC) en el cromosoma 5. A los 40 años de edad, hay carcinoma colónico en 100% por degeneración maligna del pólipo. *Tratamiento:* colectomía total profiláctica o colectomía subtotal con ileoproctostomía antes de los 30 años de edad; la resección subtotal evita la ileostomía, pero requiere vigilancia proctoscópica frecuente. Debe practicarse colonoscopia periódica o detección radiológica anual de hermanos e hijos de los pacientes con FPC hasta los 35 años de edad. Sulindac y otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) inducen regresión de pólipos e inhiben su desarrollo.
2. *Síndrome de Gardner.* Es una variante de FPC relacionada con tumores de tejido blando (quistes epidermoides, osteomas, lipomas, fibromas, desmoides). Hay mayor incidencia de pólipos gastroduodenales, adenocarcinoma ampollar. *Tratamiento:* igual que para FPC, vigilancia para detectar afectación del intestino delgado con prueba de sangre oculta en heces después de la colectomía.
3. *Síndrome de Turcot.* Variante rara de FPC con tumores cerebrales malignos relacionados. *Tratamiento:* igual que para poliposis colónica familiar.
4. *Síndrome sin poliposis.* Síndrome familiar con riesgo de hasta 50% de carcinoma colónico; mayor incidencia en el quinto decenio de edad; se relaciona con múltiples cánceres primarios (sobre todo endometrial); trastorno autosómico dominante; se debe a la reparación defectuosa de discrepancias en el DNA.
5. *Poliposis juvenil.* Múltiples hamartomas benignos del colon e intestino delgado; es frecuente la hemorragia intestinal. Otros síntomas son dolor abdominal, diarrea, intususcepción ocasional. Muy pocas veces recurre después de la escisión; riesgo bajo de cáncer de colon, por degeneración maligna de pólipos adenomatosos esparcidos. La colectomía profiláctica es motivo de controversia.
6. *Síndrome de Peutz-Jeghers*. Numerosos pólipos hamartomatosos en todo el tubo digestivo, aunque hay más en el intestino delgado que en el colon. Es frecuente la hemorragia de tubo digestivo; aumento ligero del riesgo de desarrollo de cáncer en el tubo digestivo y en sitios ajenos a éste. No se recomienda la intervención quirúrgica profiláctica.

CÁNCER COLORRECTAL

Es el segundo cáncer interno más frecuente en los seres humanos; causa 10% de las muertes relacionadas con cáncer en Estados Unidos; la incidencia aumenta en forma drástica después de los 50 años de edad y tiene casi la misma frecuencia en varones y mujeres. En 2015 hubo 132 700 casos nuevos y 49 700 muertes.

Etiología y factores de riesgo

Casi todos los cánceres colónicos surgen de pólipos adenomatosos. Ya se definieron los pasos genéticos del pólipo a la displasia, al carcinoma *in situ* o cáncer invasor, incluida la mutación puntual en el protooncogén K-*ras*, la hipometilación del DNA que conduce a una expresión génica más intensa, pérdida alélica del gen *APC* (un supresor tumoral), pérdida alélica en el gen *DCC* (eliminado en el cáncer de colon) en el cromosoma 18 y pérdida y mutación de p53 en el cromosoma 17. El cáncer de colon hereditario sin poliposis se produce por mutaciones en los genes para reparación de discrepancia de DNA, el gen *hMSH2* en el cromosoma 2 y el gen *hMLH1* en el cromosoma 3. Las mutaciones conducen al cáncer de colon y otros cánceres. El diagnóstico requiere tres o más familiares con cáncer de colon, uno de los cuales debe ser familiar en primer grado; uno o más casos diagnosticados antes de los 50 años, y afectación de al menos dos generaciones, también participan los factores ambientales, lo que incluye la exposición a radiación terapéutica; el tabaquismo, aumento de la prevalencia en países desarrollados, áreas urbanas, grupos socioeconómicos altos, incremento del riesgo en pacientes con hipercolesterolemia, arteriopatía coronaria, correlación del riesgo con bajo contenido de fibra en la dieta, dietas ricas en grasas animales aunque el efecto directo de la dieta aún no se ha demostrado; el riesgo disminuye con el consumo de complementos de calcio y dietético y tal vez, con la ingestión de ácido acetilsalicílico. El riesgo se incrementa en familiares en primer grado de los pacientes; las familias con mayor prevalencia de cáncer, así como en las mujeres con antecedente de cáncer mamario o ginecológico y los individuos con síndromes

de poliposis familiar, antecedente de colitis ulcerativa o colitis de Crohn con más de 10 años de evolución, antecedente de ureterosigmoidostomía de más de 15 años de evolución. Los tumores en pacientes con antecedentes familiares importantes de neoplasias malignas a menudo se sitúan en la parte derecha del colon y muchas veces se presentan antes de los 50 años. La prevalencia es alta en individuos con bacteriemia por *Streptococcus bovis*.

Patología

Casi siempre adenocarcinoma; 75% se sitúa distal al ángulo esplénico (excepto cuando se relaciona con poliposis o síndromes de cáncer hereditario); pueden ser polipoides, sésiles, vegetantes o constrictivos; el subtipo y el grado de diferenciación no se relacionan con la evolución. El grado de invasión en la cirugía (clasificación de Dukes) es el mejor factor individual del pronóstico (fig. 71-1). Los tumores en el recto y sigmoide pueden diseminarse temprano a los pulmones por el drenaje venoso paravertebral sistémico de esta región. Otros factores de mal pronóstico: antígeno carcinoembrionario (CEA) sérico preoperatorio >5 ng/mL (>5 μg/L), escasa diferenciación en el examen histológico, perforación intestinal, invasión venosa, adherencia a órganos adyacentes, aneuploidía, deleciones específicas en los cromosomas 5, 17, 18 y mutación del protooncogén *ras*. Un 15% presenta defectos en la reparación del DNA.

Manifestaciones clínicas

Los cánceres en el lado izquierdo del colon se presentan más a menudo con hemorragia rectal, alteración de los hábitos intestinales (estenosis, estreñimiento, diarrea intermitente, tenesmo) y dolor abdominal o lumbalgia; los cánceres cecales o del colon ascendente con frecuencia se manifiestan con síntomas de anemia, sangre oculta en heces o pérdida de peso. Otras complicaciones: perforación, fístula, vólvulo, hernia inguinal. Datos de laboratorio: anemia en 50% de las lesiones del lado derecho.

Diagnóstico

El diagnóstico oportuno se facilita con la detección en personas asintomáticas mediante prueba de sangre oculta en heces (véase más adelante); más de 50% de todos los cánceres de colon están al alcance de un sigmoidoscopio flexible de 60 cm; el enema con bario y contraste con aire permite diagnosticar cerca de 85% de los cánceres colónicos que no están al alcance del sigmoidoscopio; la colonoscopia es la prueba más sensible y específica, permite realizar la biopsia del tumor y extirpar pólipos sincrónicos (lo que previene la degeneración neoplásica), pero es más costosa. No se ha demostrado que la colonoscopia radiográfica o virtual sea un mejor método diagnóstico que la colonoscopia.

TRATAMIENTO CÁNCER COLORRECTAL

Enfermedad local: resección quirúrgica del segmento colónico que contiene el tumor, el estudio preoperatorio para valorar el pronóstico y la estrategia quirúrgica incluye colonoscopia completa, radiografías torácicas, pruebas bioquímicas hepáticas, concentración plasmática de CEA y posible CT abdominal. Es posible la resección de metástasis hepáticas aisladas en casos seleccionados. La radioterapia complementaria a la pelvis (con o sin quimioterapia concomitante con 5FU) disminuye el índice de recurrencia local de carcinoma rectal (sin efecto aparente en la supervivencia); la radioterapia no es beneficiosa en tumores colónicos; la radioterapia preoperatoria puede mejorar la posibilidad de resección y el control local en individuos con cáncer rectal. La escisión mesorrectal total es más eficaz que la resección anteroposterior convencional en el cáncer rectal. La quimioterapia complementaria (5FU/ácido folínico más oxaliplatino, o FOLFOX más bevacizumab, o 5FU/ácido folínico más irinotecán, o FOLFIRI) disminuye el índice de recurrencia y mejora la supervivencia en el estadio C (III). El beneficio en la supervivencia con el tratamiento adyuvante no es tan claro en los tumores en estadio B (II). La cuantificación periódica del CEA sérico es útil para el seguimiento del tratamiento y la valoración de recurrencias. *Seguimiento después de resección curativa:* pruebas hepáticas anuales, biometría hemática completa, seguimiento radiológico o colonoscópico en un año (si es normal, repetir cada tres años, con detección habitual intermedia) (véase más adelante); si se detectan pólipos, repetir un año después de la resección. Los *tumores en etapa avanzada* (tumor metastásico o que no es posible

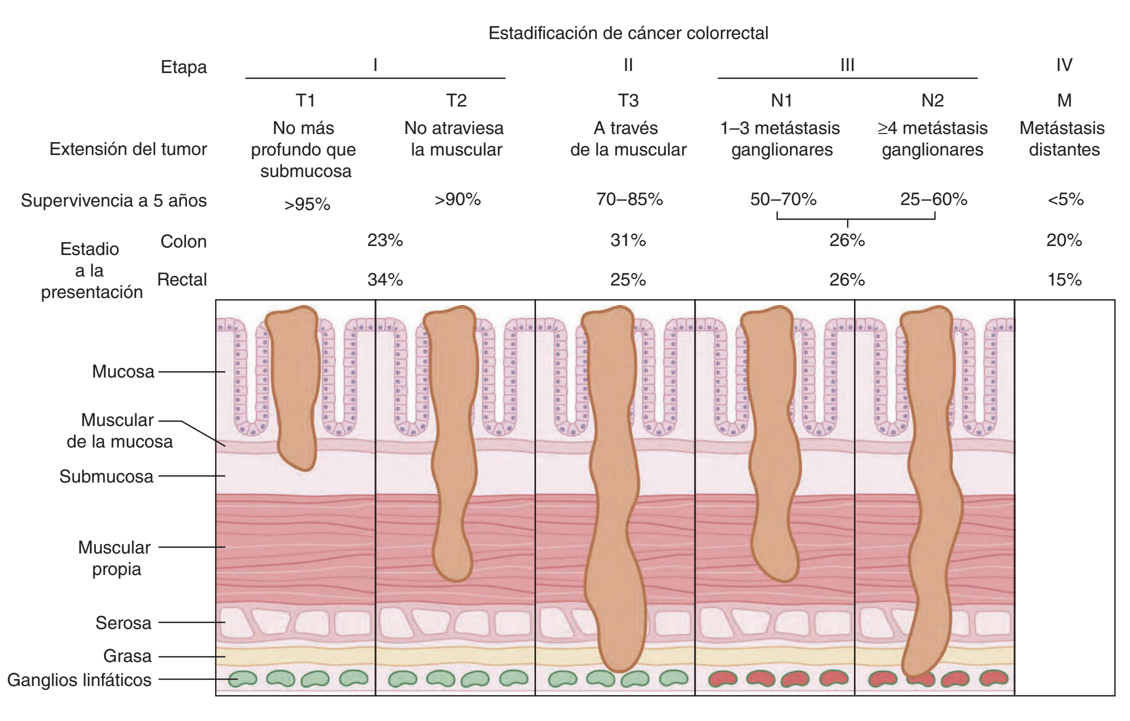


FIGURA 71-1 Estadificación y pronóstico para pacientes con cáncer colorrectal.

extirpar localmente): quimioterapia sistémica (5-FU/leucovorín más oxaliplatino más bevacizumab), irinotecán por lo general utilizado en el segundo tratamiento; los anticuerpos contra los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGF) (cetuximab, panitumumab) parecen incrementar el efecto de la quimioterapia, pero son ineficaces en tumores con mutaciones *ras*; la quimioterapia intraarterial [fluoxuridina (FUDR)] y la radioterapia pueden paliar los síntomas por metástasis hepáticas. Las metástasis hepáticas solitarias pueden extirparse con hepatectomía parcial con supervivencia de 25% a cinco años.

Prevención

La detección oportuna del carcinoma colónico se facilita con la detección habitual de sangre oculta en heces, pero su sensibilidad es sólo cercana a 50% para carcinoma; la especificidad para tumor o pólipo es de alrededor de 25 a 40%. Pruebas nuevas incorporan la detección de sangre y mutaciones génicas y pueden ser más sensibles y específicas. Resultados positivos falsos: ingestión de carne roja, hierro, ácido acetilsalicílico, hemorragia de tubo digestivo alto. Resultados negativos falsos: ingestión de vitamina C, hemorragia intermitente. Se recomiendan examen rectal digital anual y la prueba de sangre oculta en heces para individuos mayores de 40 años, detección con sigmoidoscopio flexible cada tres años después de los 50 años de edad, a menor edad en pacientes con riesgo alto (véase antes). La valoración cuidadosa de todos los enfermos con resultado positivo en prueba de sangre oculta en heces (sigmoidoscopia flexible y enema con bario y contraste con aire o colonoscopia sola) revela pólipos en 20 a 40% y carcinoma casi en 5%. La detección sistemática de personas asintomáticas permite la detección más temprana de cáncer colónico (o sea en una etapa de Dukes anterior) y hay más posibilidades de resección; el descenso en la mortalidad por carcinoma colónico se observa sólo después de 13 años de seguimiento. La valoración con mayor penetración corporal de familiares de primer grado de pacientes con carcinoma de colon a menudo incluye enema con contraste de bario y aire o colonoscopia para detección sistemática después de los 40 años. Los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 parecen prevenir el desarrollo de pólipos e inducir regresión en grupos de alto riesgo, pero por ahora no se recomiendan para personas con riesgo promedio.

CÁNCER ANAL

Representa 1 a 2% de los cánceres del intestino grueso, con 7 270 casos y 1 010 muertes en 2015; se relaciona con irritación crónica, por ejemplo, por condilomas acuminados, fisuras/fístulas perianales, hemorroides crónicas, leucoplaquia, traumatismo por coito anal. Afecta más a menudo a las mujeres que a los varones. Los varones homosexuales tienen un mayor riesgo. Es factible que el virus del papiloma humano tenga una función etiológica. Se manifiesta con hemorragia, dolor y una tumoración perianal. La radioterapia más quimioterapia (5-FU y mitomicina) inducen una respuesta completa en 80% cuando la lesión primaria es menor de 3 cm. La resección abdominoperineal con colostomía permanente se reserva para las lesiones grandes o cuando la enfermedad recurre después de quimioterapia y radiación.

TUMORES HEPÁTICOS BENIGNOS

Los adenomas hepatocelulares son más frecuentes en mujeres en el tercer o cuarto decenios de edad que toman anticonceptivos orales. La mayor parte se descubre en forma incidental, pero pueden causar dolor; la hemorragia dentro del tumor puede causar colapso circulatorio. Un 10% degenera en tumor maligno. Las mujeres con estos adenomas deben suspender los anticonceptivos orales. Los tumores grandes cerca de la superficie hepática pueden extirparse. La hiperplasia nodular focal también es más frecuente en mujeres, pero parece que no se debe a los anticonceptivos orales. En la angiografía, las lesiones son vasculares y tienen tabicaciones, casi siempre son asintomáticas.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

En 2015 hubo cerca de 35 660 casos en Estados Unidos, pero es probable que sea el tumor más frecuente en todo el mundo con 24 550 muertes. La proporción varones:mujeres es 4:1; por lo general, el tumor se desarrolla en el hígado cirrótico de personas en el quinto o sexto decenio de

vida. La alta incidencia en Asia y África se debe a la relación etiológica entre este tipo de cáncer y las infecciones por hepatitis B o C. las vacunas eficaces para la prevención de la hepatitis B y la quimioterapia exitosa para la hepatitis C deben reducir la incidencia. La exposición a aflatoxina contribuye a la etiología y deja una señal molecular, una mutación en el codón 249 del gen para p53.

Modos de presentación

El paciente con hepatopatía conocida tiene una anormalidad en la ecografía, incremento de la fetoproteína α (AFP) o des-gamma-carboxi-protrombina (DCP) debido a la ausencia de vitamina K; resultado anormal en pruebas de función hepática; caquexia, dolor abdominal y fiebre.

Manifestaciones físicas

Ictericia, astenia, prurito, temblores, desorientación, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, edema periférica.

TRATAMIENTO CARCINOMA HEPATOCELULAR

La opción terapéutica es la resección quirúrgica o el trasplante hepático, pero rara vez tiene éxito. La ablación con radiofrecuencia, la embolización arterial a través de catéter (TACE) y el ^{90}Itrio puede causar regresión de tumores pequeños. El sorafenib produce respuestas parciales que duran unos cuantos meses.

Detección sistemática y prevención

La detección sistemática en las poblaciones en riesgo ha tenido resultados contradictorios. La vacuna para hepatitis B previene la enfermedad. El interferón α (IFN-α) puede prevenir el cáncer hepático en personas con hepatitis C crónica activa y tal vez en aquellos con hepatitis B. El tratamiento combinado con un inhibidor de la proteasa viral (p. ej., ledipasvir) y con un inhibidor de la polimerasa viral (p. ej., sofosbuvir) por 12 a 24 semanas cura la mayor parte de pacientes con hepatitis C crónica.

CÁNCER PANCREÁTICO

En 2015, en Estados Unidos hubo cerca de 48 960 casos nuevos y 40 560 muertes. La incidencia ha disminuido un poco, pero casi todos los casos diagnosticados son letales. Por lo general, los tumores son adenocarcinomas ductales y no se detectan hasta que la enfermedad está diseminada. Cerca de 70% de los tumores se sitúan en la cabeza del páncreas, 20% en el cuerpo y 10% en la cola. Se han observado mutaciones en K-*ras* en 85% de los tumores; también se ha implicado al inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina p16 en el cromosoma 9. La diabetes de larga evolución, la pancreatitis crónica y el tabaquismo aumentan el riesgo; la ingestión de café, el alcoholismo y la colelitiasis, no. Los enfermos se presentan con dolor y pérdida de peso, el dolor a menudo se alivia al inclinarse hacia adelante. Muchas veces, la ictericia complica los tumores de la cabeza pancreática a causa de obstrucción biliar. En 10% es posible hacer una resección quirúrgica curativa. La quimioterapia complementaria (5FU) beneficia a algunos pacientes después de la resección. La gemcitabina más erlotinib o capecitabina pueden paliar los síntomas en individuos con enfermedad avanzada. Los pacientes con buen estado físico pueden obtener ciertos beneficios de algunos regímenes combinados, FOLFIRINOX, que incluye 5FU, irinotecán y oxaliplatino.

TUMORES ENDOCRINOS DEL TUBO DIGESTIVO Y PÁNCREAS

TUMOR CARCINOIDE

Los tumores carcinoides representan 75% de los tumores endocrinos del tubo digestivo; la incidencia es cercana a 15 casos por millón de habitantes. Un 90% se origina en las células de Kulchitsky del tubo digestivo, más a menudo en el apéndice, íleon y recto. Los tumores carcinoides del intestino delgado y bronquio tienen una evolución más maligna que los tumores en otros sitios. Cerca de 5% de los pacientes con tumores carcinoides tiene síntomas del síndrome carcinoide; la tríada clásica es rubor cutáneo, diarrea y cardiopatía valvular. Para tumores de origen en el tubo digestivo, los síntomas implican metástasis hepáticas.

El diagnóstico puede establecerse si se detecta el sitio del tumor o se comprueba la producción mayor de 15 mg al día del metabolito de serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la orina. La gammagrafía con octreótido permite identificar los sitios de tumor primario y metastásico en casi dos tercios de los casos.

TRATAMIENTO TUMOR CARCINOIDE

Resección quirúrgica cuando sea factible. Los síntomas pueden controlarse con antagonistas de la histamina y octreótido, 150 a 1 500 mg al día en tres dosis. La embolización de la arteria hepática y quimioterapia (5FU más estreptozocina o doxorrubicina) se han usado en la enfermedad metastásica. En ocasiones, IFN-α en dosis de tres a 10 millones de unidades por vía SC tres veces a la semana alivia los síntomas. El everolimo, un inhibidor de mTOR y el sunitinib, un inhibidor de la cinasa, tiene efectos antitumorales. El pronóstico varía desde 95% de supervivencia a cinco años para la enfermedad localizada, hasta 20% a los cinco años para aquellos con metástasis hepáticas. La mediana de supervivencia de los pacientes con síndrome carcinoide es de 2.5 años desde el primer episodio de ruboración.

TUMORES DE CÉLULAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

Los gastrinomas, insulinomas, VIP-omas, glucagonomas y somatostatinomas representan la gran mayoría de los tumores de células del islote pancreático; sus características se presentan en el cuadro 71-3. Los tumores reciben el nombre de la principal hormona que producen. Por lo general son de crecimiento lento y causan síntomas derivados de la producción hormonal. Los *gastrinomas* y la *enfermedad por úlcera péptica* constituyen el síndrome de Zollinger-Ellison. Los gastrinomas son raros (cuatro casos por cada 10 millones de habitantes) y en 25 a 50% de los casos, el tumor es un componente del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1).

El *insulinoma* puede manifestarse con la tríada de Whipple: hipoglucemia en ayuno, síntomas de hipoglucemia y alivio después de la administración intravenosa de glucosa.

CUADRO 71-3 Síndromes de tumores endocrinos del tubo digestivo

Síndrome	Tipo celular	Manifestaciones clínicas	Porcentaje maligno	Productos principales
Síndrome carcinoide	Enterocromafín, similar a enterocromafín	Rubor, diarrea, sibilancia, hipotensión	Aprox. 100	Serotonina, histamina, péptidos diversos
Zollinger-Ellison, gastrinoma	Célula no β del islote, célula G duodenal	Úlceras pépticas, diarrea	Aprox. 70	Gastrina
Insulinoma	Célula β del islote	Hipoglucemia	Aprox. 10	Insulina
VIP-oma (Verner-Morrison, WDHA)	Célula D_1 del islote	Diarrea, hipopotasemia, hipoclorhidria	Aprox. 60	Péptido intestinal vasoactivo
Glucagonoma	Célula A del islote	Diabetes mellitus leve, eritema necrolítico migratorio, glositis	>75	Glucagón
Somatostatinoma	Célula D del islote	Diabetes mellitus, diarrea, esteatorrea, cálculos biliares	Aprox. 70	Somatostatina

Abreviatura: WDHA, diarrea líquida, hipopotasemia, aclorhidria.

La concentración normal o alta de insulina sérica en presencia de hipoglucemia en ayuno es diagnóstica. Los insulinomas también pueden formar parte de la MEN tipo 1.

Verner y Morrison describieron un síndrome de diarrea líquida, hipopotasemia, aclorhidria e insuficiencia renal asociado a tumores del islote pancreático productores de péptido intestinal vasoactivo (VIP). Los *VIP-omas* son raros (un caso por cada 10 millones de habitantes), pero a menudo alcanzan un gran tamaño antes de ocasionar síntomas.

El *glucagonoma* se relaciona con diabetes mellitus y eritema necrolítico migratorio, además de un exantema rojo, elevado y escamoso característico, casi siempre localizado en la cara, el abdomen, el perineo y la parte distal de las extremidades. Las concentraciones de glucagón mayores de 1 000 ng/L que no se suprimen con glucosa son diagnósticas.

La tríada clásica del *somatostatinoma* se compone de diabetes mellitus, esteatorrea y colelitiasis.

Las pruebas de estimulación facilitan el diagnóstico de los tumores endocrinos funcionales: la tolbutamida intensifica la secreción de somatostatina en los somatostatinomas; la pentagastrina aumenta la secreción de calcitonina de los tumores tiroideos medulares (células C); la secretina intensifica la secreción de gastrina en los gastrinomas. Si los estudios de imágenes no permiten detectar el tumor, la angiografía o el muestreo venoso selectivo para cuantificación hormonal revelan el sitio del tumor. Deben buscarse metástasis a ganglios e hígado mediante CT o MRI.

TRATAMIENTO TUMORES DE CÉLULAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

Si es posible, el tumor se extirpa. El everolimús a dosis de 10 mg diarios por VO o el sunitinib a dosis de 37.5 mg diarios por VO retrasan considerablemente (casi 12 meses) la enfermedad progresiva y prolongan la supervivencia en los pacientes con metástasis. El octreótido inhibe la secreción hormonal en la mayor parte de los casos. El IFN-α reduce los síntomas. La quimioterapia con estreptozocina más doxorrubicina induce respuesta en 60 a 90% de los casos. La embolización o quimioembolización de metástasis hepáticas tiene efecto paliativo.



Para una revisión más detallada, véase Mayer RJ: Cánceres del tubo digestivo alto, cap. 109, p. 532; Mayer RJ: Cánceres de tubo digestivo bajo, cap. 110, p. 537; Carr BI: Tumores de hígado y vías biliares, cap. 111, p. 544; Smyth E, Cunningham D: Cáncer pancreático, cap. 112, p. 554; y Jensen RT: Tumores endocrinos del tubo digestivo y páncreas, cap. 113, p. 557, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

72 Cáncer de las vías genitourinarias

CÁNCER VESICAL

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual en Estados Unidos es cercana a 74 000 casos, con 16 000 muertes. La mediana de edad es 65 años. El tabaquismo representa 50% del riesgo. La exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos aumenta el riesgo, sobre todo en sujetos con acetilación lenta. El riesgo se incrementa en los deshollinadores de chimeneas, los trabajadores de tintorerías y los individuos

que participan en la fabricación del aluminio. La exposición crónica a ciclofosfamida aumenta el riesgo nueve veces. La infección con *Schistosoma haematobium* también incrementa el riesgo, sobre todo cuando el examen histológico muestra células escamosas.

ETIOLOGÍA

Las lesiones que afectan al cromosoma 9q son un fenómeno temprano. Las deleciones en 17p (p53), 18q (el *locus* DCC), 13q (RB), 3p y 5q son características de lesiones invasoras. Es frecuente la sobreexpresión de receptores para el factor de crecimiento epidérmico y receptores *HER2/neu*.

PATOLOGÍA

Más de 90% de los tumores provienen del epitelio de transición; 3% es de tipo escamoso; 2% es adenocarcinoma y menos de 1% es un tumor de células neuroendocrinas pequeñas. Las lesiones se localizan en todos los sitios recubiertos por epitelio de transición, incluidos la pelvis renal, uréteres, vejiga y dos tercios proximales de la uretra. Un 90% de los tumores está en la vejiga, 8% en pelvis renal y 2% en el uréter o uretra. El grado histológico influye en la supervivencia. La recurrencia de la lesión depende del tamaño, número de lesiones y patrón de crecimiento del tumor primario.

CUADRO CLÍNICO

La hematuria es el signo inicial en 80 a 90% de los casos, la cistitis es una causa más frecuente de hematuria (22% de todos los casos de hematuria) frente al cáncer vesical (15%). Inicialmente se hace la estadificación y se decide el tratamiento con base en los hallazgos endoscópicos. Los tumores superficiales se extirpan en la endoscopia, la invasión muscular necesita de una cirugía más extensa.

TRATAMIENTO CÁNCER VESICAL

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad: superficial, invasora o metastásica. La frecuencia de presentación es: 75% superficial, 20% invasora y 5% metastásica. Las lesiones superficiales se resecan en la endoscopia. Aunque es posible hacer la resección completa en 80% de los casos, 30 a 80% de los cánceres recurre; en 30% hay progresión de grado y estadio (etapa). La instilación intravesical de bacilo de Calmette-Guérin (*bacille Calmette-Guérin*, BCG) reduce el riesgo de recurrencia en 40 a 45%. La probabilidad de recurrencia se vigila cada tres meses.

El tratamiento estándar de la enfermedad con invasión muscular es la cistectomía radical. La supervivencia a cinco años es de 70% para aquellos sin invasión de la grasa perivesical o de los ganglios linfáticos; 50% para pacientes con invasión de grasa, pero no de ganglios linfáticos; 35% para aquellos con afectación de un ganglio, y 10% para los que tienen seis o más ganglios afectados. Los pacientes que no son elegibles a una cirugía radical alcanzan 30 a 35% de supervivencia a cinco años con radioterapia externa en dosis de 5 000 a 7 000 cGy. Es posible respetar la vejiga hasta en 45% de los casos con dos ciclos de quimioterapia con CMV (metotrexato, 30 mg/m^2 los días 1 y 8; vinblastina, 4 mg/m^2 los días 1 y 8; cisplatino, 100 mg/m^2 el día 2, cada 21 días) seguida de radioterapia, 4 000 cGy, al mismo tiempo que cisplatino.

La enfermedad metastásica se trata con quimioterapia (antineoplásicos) combinada. Los regímenes útiles son CMV (véase antes), M-VAC (metotrexato, 30 mg/m^2 los días 1, 15, 22; vinblastina, 3 mg/m^2 los días 2, 15, 22; doxorrubicina, 30 mg/m^2 el día 2; cisplatino, 70 mg/m^2 el día 2; cada 28 días) o cisplatino (70 mg/m^2 el día 2) más gemcitabina (1 000 mg/m^2 los días 1, 8, 15 de un ciclo de 28 días) o carboplatino más paclitaxel. Casi 70% de los pacientes responde al tratamiento y 20% alcanza una respuesta completa; 10 a 15% logra la supervivencia sin enfermedad a largo plazo.

CÁNCER RENAL

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual en Estados Unidos es cercana a 62 000 casos, con 14 000 muertes. El tabaquismo explica 20 a 30% de los casos. El riesgo aumenta en la enfermedad renal quística adquirida. Existen dos formas familiares: un síndrome autosómico dominante poco frecuente y la enferme-

dad de von Hippel-Lindau. Alrededor de 35% de los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau tiene cáncer renal. La incidencia también aumenta en aquellos con esclerosis tuberosa y nefropatía poliquística.

ETIOLOGÍA

Casi todos los casos son esporádicos, pero la anormalidad cromosómica más frecuente (ocurre en 60%) es la deleción o reordenamiento de 3p21-26. El gen de von Hippel-Lindau se ubica en esta región, que al parecer posee actividad de ubiquitina ligasa que influye en la regulación de la velocidad de la transcripción y el recambio de proteínas dañadas. No está claro si las lesiones en ese gen dan lugar al cáncer.

PATOLOGÍA

Se conocen cinco variantes: tumores de células claras (75%), tumores cromofílicos (15%), tumores cromófobos (5%), tumores oncocíticos (3%) y tumores del túbulo colector (2%). Los tumores de células claras surgen de las células de los túbulos contorneados proximales. Los tumores cromofílicos tienden a ser bilaterales y multifocales, a menudo presentan trisomía 7 o trisomía 17. Los tumores cromófobos y eosinofílicos presentan menos frecuentemente alteraciones cromosómicas, y tienen una evolución más indolente.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La tríada clásica de hematuria, dolor en el flanco y tumoración en el flanco sólo se observa en 10 a 20% de los casos; los síntomas individuales más frecuentes son hematuria (40%), dolor en el flanco (40%), tumoración palpable (33%) y pérdida de peso (33%). También pueden presentarse los síndromes paraneoplásicos de poliglobulia (3%), hipercalcemia (5%) y disfunción hepática no metastásica (síndrome de Stauffer) (15%). El estudio debe incluir pielografía intravenosa, ecografía renal, tomografía computarizada (*computed tomography*, CT) de abdomen y pelvis, radiografía torácica (*chest x-ray*, CXR), análisis de orina y citología urinaria. La enfermedad en estadio I se limita al riñón; el tumor en estadio II está contenido dentro de la fascia de Gerota; la enfermedad en estadio III presenta invasión local, afecta ganglios o la vena cava inferior; en la estadio IV hay invasión de órganos adyacentes o metástasis. El pronóstico se relaciona con la estadificación: 66% de supervivencia a cinco años para el estadio I, 64% para el estadio II, 42% para el estadio III y 11% para el estadio IV.

TRATAMIENTO CÁNCER RENAL

La nefrectomía radical es el tratamiento habitual para los estadios I, II y III. La intervención quirúrgica también está indicada a veces en caso de enfermedad metastásica como tratamiento de síntomas locales intratables (hemorragia, dolor). Se han observado tasas de respuesta de 40 a 48% con cinco fármacos diferentes, sunitinib (50 mg/día por cuatro semanas cada seis semanas), sorafenib (400 mg c/12 h) y tensirolimús (25 mg IV por semana) y los fármacos relacionados, everolimús (10 mg por VO por día) y el inhibidor PD1, nivolumab y cabozantinib (60 mg por VO por día), un inhibidor de los receptores de MET, AXL y del factor de crecimiento del endotelio vascular. Se cree que sunitinib y sorafenib tienen acción antiangiogénica por la inhibición de las cinasas en las células tumorales. El temsirolimús es un inhibidor de mTOR. Noivolumab permite la activación de los linfocitos T que destruyen las células tumorales. Entre 10 y 15% de los pacientes con enfermedad avanzada se benefician con interleucina-2, o interferón α (IFN-α), o ambos. La adición de bevacizumab al IFN-α mejora el índice de respuesta. Algunas remisiones son duraderas. La quimioterapia tiene poco o ningún beneficio.

CÁNCER TESTICULAR

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual en Estados Unidos es cercana a 8 430 casos, con 380 muertes. La edad de máxima incidencia se sitúa entre 20 y 40 años.

Es cuatro o cinco veces más frecuente en varones blancos que de raza negra. La criptorquidia presenta un mayor riesgo. La orquidopexia temprana protege contra el cáncer testicular. El riesgo también es más alto en los síndromes de feminización testicular. El síndrome de Klinefelter se relaciona con tumor mediastínico de células germinales.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa. La enfermedad se relaciona con un defecto citogenético característico, el isocromosoma 12p.

PATOLOGÍA

Existen dos subtipos principales: seminoma y no seminoma. Cada uno representa cerca de la mitad de los casos. El seminoma tiene una evolución natural más indolente y es muy sensible a la radioterapia. Se describen cuatro subtipos de seminoma: carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del saco endodérmico (saco vitelino).

CUADRO CLÍNICO

El signo inicial típico es una tumoración testicular indolora. En caso de dolor, el diagnóstico diferencial incluye epididimitis y orquitis; puede hacerse una prueba terapéutica breve con antibióticos. La valoración de la estadificación incluye medición de los marcadores tumorales séricos fetoproteína α (*alpha-fetoprotein*, AFP) y gonadotropina coriónica humana β (hCG), radiografía torácica y CT de abdomen y pelvis. Se realiza la estadificación de los ganglios linfáticos durante la resección del tumor primario mediante abordaje inguinal. La enfermedad en estadio I se limita al testículo, epidídimo o cordón espermático; el estadio II afecta los ganglios retroperitoneales; en el estadio III, la enfermedad sale del retroperitoneo. Entre los pacientes con seminoma, 70% está en estadio I, 20% en estadio II y 10% en estadio III. Entre los pacientes con tumores de células germinales que no son seminoma, 33% está en cada estadio. La hCG puede estar aumentada tanto en un tumor seminoma como no seminoma, pero la AFP sólo se incrementa cuando el tumor es no seminoma. Un 95% de los pacientes se cura si recibe el tratamiento apropiado. El tumor no seminoma primario en el mediastino se relaciona con leucemia aguda y otros trastornos hematológicos; tiene un peor pronóstico que los tumores primarios testiculares (~33%).

TRATAMIENTO CÁNCER TESTICULAR (FIGURA 72-1)

Para el seminoma en estadios I y II, es eficaz la orquidectomía inguinal seguida de radioterapia retroperitoneal en dosis de 2 500 a 3 000 cGy. Para los tumores de células germinales no seminomas en estadios I y II, es eficaz la orquidectomía inguinal seguida de disección de ganglios retroperitoneales. A los pacientes con cualquier tipo de tumor, con ganglios voluminosos o enfermedad en estadio III se les administra quimioterapia. El tratamiento estándar es cisplatino (20 mg/m^2 los días 1 a 5), etopósido (100 mg/m^2 los días 1 a 5) y bleomicina (30 U los días 2, 9 16) administrados cada 21 días por cuatro ciclos. Si los marcadores tumorales regresan a cero, se extirpa la tumoración residual; en la mayor parte de los casos se trata de tejidos necróticos o teratomas. El tratamiento de rescate permite salvar a 25% de los pacientes que no se curan con el tratamiento primario.



Para una revisión más detallada, véase Scher HI, Rosenberg JE, Motzer RJ: Carcinomas de vejiga y de células renales, cap. 114, p. 575; y Motzer RJ, Fedlman DR, Bosl GJ: Cáncer testicular, cap. 116, p. 588, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

Cordón espermático
Conducto deferente
Epidídimo
Cuerpo
Cabeza
Cola
Túnica albugínea
Túnica vaginal
Testículo

Etapa	Extensión de la enfermedad
pT1	Tumor limitado a los testículos y epidídimo sin invasión vascular/linfática; el tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginal
pT2	El tumor se encuentra limitado el testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática; el tumor se extiende a través de la túnica albugínea con afección de la túnica vaginal
pT3	El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática
pT4	El tumor invade el escroto con o sin invasión vascular/linfática

Etapa	Extensión de la enfermedad	Opciones de tratamiento: Seminoma	Opciones de tratamiento: Tumores no seminomatosos
IA	Sólo el testículo, sin invasión vascular/linfática (T1)	Conservador Quimioterapia o RT	Observación
IB	Sólo el testículo con invasión vascular/linfática (T2) o extensión a través de la túnica albugínea (T2) o afección del cordón espermático (T3) o del escroto (T4)	Conservador Quimioterapia o RT	RPLND o quimioterapia
IIA	Ganglios linfáticos retroperitoneales <2 cm	RT	RPLND +/– quimioterapia adyuvante o quimioterapia, a menudo seguida por RPLND
IIB	Ganglios linfáticos retroperitoneales de 2 a 5 cm	RT o quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida por RPLND
IIC	Ganglios linfáticos retroperitoneales >5 cm	Quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida por RPLND
Metástasis a distancia			
III	Los sitios comunes incluyen ganglios linfáticos distantes (o extraabdominales), pulmón, hígado, hueso y cerebro	Quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida por cirugía (biopsia o resección)

FUGURA 72-1 Estadificación y tratamiento de tumor de células germinativas. RPLND, disección de ganglios linfáticos retrperitoneales

73 Cánceres ginecológicos

CÁNCER DE OVARIO

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Cada año, en Estados Unidos se diagnostican cerca de 21 290 casos nuevos y 14 180 mujeres mueren por cáncer ovárico. Su incidencia aumenta en la quinta década de la vida, alcanzando su máxima expresión en la octava. El riesgo es mayor en nulíparas y disminuye con el embarazo (el riesgo disminuye cerca de 10% por cada embarazo) y con el uso de anticonceptivos orales. Cerca de 5% de los casos son familiares.

GENÉTICA

Las mutaciones en *BRCA-1* y *BRCA-2* predisponen a las mujeres al cáncer de mama y de ovario. El análisis citogenético de los cánceres ováricos epiteliales que no son hereditarios a menudo revela anormalidades complejas en el cariotipo que incluyen lesiones estructurales en los cromosomas 1 y 11, así como pérdida del carácter heterocigoto para los *loci* de los cromosomas 3q, 6q, 11q, 13q y 17. Los genes C-*myc*, H-*ras*, K-*ras* y *HER2/neu* a menudo están mutados o sobreexpresados. A diferencia del cáncer de colon, no es evidente la existencia de un proceso de malignización “paso a paso”. También se han observado cánceres ováricos en el síndrome de Lynch, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, por mutaciones en los genes reparadores del DNA. El subgrupo de mujeres con histología endometrioide a menudo posee una mutación en *ARID1A*, componente del complejo reparador de DNA.

DETECCIÓN

No se ha observado beneficio alguno en la aplicación de pruebas de detección en mujeres con riesgo moderado. El cáncer de ovario hereditario representa 10% de todos los casos. En mujeres portadoras de las mutaciones *BRCA-1* o *BRCA-2* debe valorarse la salpingooforectomía bilateral a los 40 años de edad.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de las pacientes presenta dolor y distensión abdominal, síntomas urinarios y aumento de peso indicativos de la diseminación de la enfermedad fuera de la pelvis menor. El cáncer ovárico localizado casi siempre es asintomático y se descubre en exploraciones pélvicas rutinarias como una masa palpable no dolorosa en los anexos. La mayoría de las masas ováricas detectadas de manera casual en mujeres en edad fértil son quistes ováricos que se resuelven en uno a tres ciclos menstruales. En las mujeres posmenopáusicas, estas masas suelen ser malignas y deben extirparse. Las concentraciones séricas de CA-125 son ≥35 U/mL en 80 a 85% de las mujeres con cáncer de ovario, aunque esta elevación también puede ser ocasionada por múltiples factores

PATOLOGÍA

La mitad de los tumores ováricos son benignos, un tercio malignos y el resto, tumores de bajo potencial de malignidad. Estas lesiones limítrofes tienen rasgos citológicos de malignidad, pero no son invasivas. Hay cinco tipos diferentes de tumores epiteliales malignos: seroso (50%), mucinoso (25%), endometrioide (15%), de células claras (5%) y tumores de Brenner (1%, derivados del urotelio o del epitelio de transición). El restante 4% de los tumores ováricos es de tipo estromal o de células germinales, que se tratan como el cáncer testicular del varón (cap. 72). El grado histológico es un factor pronóstico importante para las variedades epiteliales.

ESTADIFICACIÓN

La extensión de la enfermedad se confirma mediante un procedimiento quirúrgico que permita la revisión visual y manual de todas las superficies peritoneales y el diafragma. Debe practicarse his-

CUADRO 73-1 Estadificación y supervivencia en neoplasias malignas ginecológicas

Estadio/ etapa	Ovárico	Supervivencia a 5 años	Endometrial	Supervivencia a 5 años	Cuello uterino	Supervivencia a 5 años
0	—		—		Carcinoma *in situ*	100%
I	Limitado al ovario	90–95%	Confinado al cuerpo	89%	Confinado al útero	85%
II	Limitado a la pelvis	70–80%	Afecta cuerpo y cuello uterino	73%	Se extiende fuera del útero, pero no a la pared pélvica	65%
III	Diseminación intraabdominal	25–50%	Se extiende fuera del útero, pero no de la pelvis menor	52%	Se extiende a la pared pélvica y/o tercio inferior de la vagina, o hidronefrosis	35%
IV	Diseminación fuera del abdomen	1–5%	Se extiende fuera de la pelvis menor o afecta a la vejiga y al recto	17%	Invade mucosa vesical o rectal, o se extiende fuera de la pelvis menor	7%

terectomía abdominal total, salpingooforectomía bilateral, epiplectomía parcial, muestreo de ganglios linfáticos paraaórticos y lavado peritoneal. El sistema de estadificación y su influencia en la supervivencia se presentan en el cuadro 73-1. Cerca de 23% de las pacientes se encuentra en estadio (etapa) I, 13% en etapa II, 47% en estadio III y 16% en estadio IV.

TRATAMIENTO CÁNCER OVÁRICO

Las pacientes con enfermedad en estadio I, sin tumor residual después de la intervención quirúrgica y con diferenciación tumoral adecuada o moderada no requieren más tratamiento, alcanzando una supervivencia a los cinco años mayor de 95%. Para las pacientes en estadio II con resección total y aquellas en estadio I con grado histológico desfavorable, el tratamiento complementario con cisplatino como agente único o con cisplatino más paclitaxel produce una supervivencia de 80% a los cinco años. En el caso de enfermedad voluminosa, se intenta la citorreducción quirúrgica máxima. Para aquellos pacientes en quienes no existe enfermedad residual macroscópica la mediana de supervivencia es de 39 meses; para aquellas con tumor visible, 17 meses. Administrar quimioterapia antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) puede incrementar la fracción de pacientes con enfermedad macroscópica susceptible de resección. Las pacientes con enfermedad avanzada deben recibir paclitaxel, 175 mg/m^2 en infusión durante 3 h, seguido de carboplatino dosificado para obtener un área bajo la curva (AUC) de 6 cada tres o cuatro semanas. La dosis de carboplatino se calcula con la fórmula de Calvert: dosis = AUC deseada × (índice de filtración glomerular + 25). Algunos datos apoyan el suministro intraperitoneal de la quimioterapia. El índice de respuesta completa es cerca de 55% y la mediana de supervivencia es de 38 meses.

CÁNCER ENDOMETRIAL

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Es el cáncer ginecológico más frecuente en Estados Unidos, donde se diagnostican anualmente 54 870 casos y causan la muerte de 10 170 mujeres. Es una enfermedad de mujeres posmenopáusicas principalmente. Las mujeres con cáncer endometrial a menudo presentan obesidad, ciclos menstruales alterados, infertilidad, menopausia tardía y hemorragia posmenopáusica. El uso de tamoxifeno para prevenir la recurrencia de cáncer de mama y el uso de tratamiento de restitución estrogénica aumenta ligeramente la susceptibilidad a padecerlo. La incidencia máxima se presenta en la sexta y séptima décadas de la vida.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas más frecuentes son secreción vaginal anormal (90%), hemorragia vaginal anormal (80%) y leucorrea (10%).

PATOLOGÍA

En 75 a 80% de los casos son adenocarcinomas. El resto incluyen carcinoma mucinoso; carcinoma seroso papilar, y variedades secretora, ciliada y de células claras. El pronóstico depende de la etapa, grado histológico y grado de invasión miometrial.

ESTADIFICACIÓN

La histerectomía abdominal total y la salpingooforectomía bilateral constituyen el procedimiento de estadificación y el tratamiento de elección. El esquema de estadificación y su influencia en el pronóstico se muestran en el cuadro 73-1. Cerca de 75% de las pacientes está en etapa I, 13% en la II, 9% en la III y 3% en la IV.

TRATAMIENTO CÁNCER ENDOMETRIAL

A las mujeres con grado histológico desfavorable, invasión miometrial profunda o compromiso extenso del segmento uterino inferior o del cuello uterino, se les aplica radioterapia intracavitaria o externa. Si la invasión del cuello uterino es profunda, la radiación preoperatoria puede aumentar la probabilidad de extirpar el tumor. La enfermedad en estadio II se trata con cirugía y radioterapia. La enfermedad en estadio IV casi siempre recibe tratamiento paliativo. Los agentes progestacionales, como la hidroxiprogesterona o megestrol, y el antiestrógeno tamoxifeno pueden obtener repuestas en 20% de las pacientes. La doxorrubicina, 60 mg/m^2 IV el día 1, y cisplatino, 50 mg/m^2 IV el día 1, cada tres semanas (ocho ciclos) causa un índice de respuesta de 45%.

CÁNCER CERVICOUTERINO

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se diagnostican casi 12 900 casos de cáncer cervicouterino cada año y 50 000 casos de carcinoma *in situ* mediante frotis de Papanicolaou. De las 4 100 mujeres al año que mueren por cáncer cervicouterino, en 85% de ellas nunca se realizó una prueba de Papanicolau. Es una causa importante de enfermedad en los países en vías de desarrollo y es más frecuente en grupos socioeconómicos bajos, en mujeres con actividad sexual temprana y/o múltiples parejas sexuales y en fumadoras. El virus del papiloma humano (HPV) tipos 16 y 18 son los principales tipos relacionados con el cáncer cervicouterino. El virus altera el punto de control G_1 del ciclo celular; su proteína E7 se une y desactiva a la proteína Rb, y la E6 induce la degradación de p53. Los factores de riesgo incluyen un gran número de parejas sexuales, primer coito a edades tempranas, antecedente de enfermedades venéreas, infección por VIH y tabaquismo intenso.

DETECCIÓN

Se debe iniciar la detección al inicio de la actividad sexual o a los 20 años de edad. Tras dos pruebas de Papanicolau anuales consecutivas negativas la prueba debe repetirse cada tres años. Los resultados anormales indican la necesidad de biopsia cervicouterina, casi siempre mediante colposcopia, previa tinción del cuello uterino con ácido acético al 3%, la cual muestra las áreas anormales como parches blancos. Si hay evidencia de carcinoma *in situ*, se practica biopsia por conización, que será terapéutica.

PREVENCIÓN

Debe considerarse la aplicación de vacuna contra HPV a las mujeres de nueve a 26 años de edad para evitar la infección con dos serotipos del virus que causan 70% de casos de cáncer cervicouterino en Estados Unidos.

CUADRO CLÍNICO

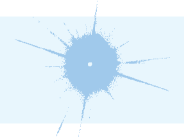
Las pacientes suelen presentar hemorragia anormal, manchado después del coito, menometrorragia o hemorragia intermenstrual. También puede haber secreción vaginal, dolor lumbar y síntomas urinarios.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación es clínica, consiste en exploración pélvica bajo anestesia con cistoscopia y proctoscopia. La realización de radiografía torácica, pielograma intravenoso y CT abdominal descartará posibles metástasis. El sistema de estadificación y su influencia en el pronóstico se muestran en el cuadro 73-1. En el momento del diagnóstico, 47% de las pacientes se encuentra en estadio I, 28% en II, 21% en III y 4% en IV.

TRATAMIENTO CÁNCER CERVICOUTERINO

El carcinoma *in situ* se cura con la conización. La enfermedad en etapa I puede tratarse con histerectomía radical o con radioterapia. Las etapas II a IV casi siempre se tratan con radiación, a menudo con braquiterapia y teleterapia, o con tratamiento combinado. La evisceración pélvica se practica pocas veces para controlar la enfermedad, sobre todo en caso de recurrencia central o enfermedad persistente. Por lo general, las mujeres con diseminación local de la enfermedad (estadio IIB o IVA) reciben quimioterapia y radiación concurrentes. La quimioterapia actúa como sensibilizador a la radiación. Hidroxiurea, 5-fluorouracilo (5FU) y cisplatino han conseguido resultados alentadores cuando se administran junto a la radioterapia. Un régimen habitual es el uso de cisplatino, 75 mg/m^2 IV durante 4 h el día 1, y 5FU, 4 g administrado en infusión durante 96 h los días 1 a 5 de la radioterapia. Los índices de recidiva se han reducido en un 30 a 50% con este tratamiento. En la enfermedad en etapa avanzada se administra tratamiento paliativo con agentes individuales (cisplatino, irinotecan, ifosfamida). El bevacizumab puede mejorar el efecto antitumoral de la quimioterapia.



Para una revisión más detallada, véase Seiden MV: Tumores ginecológicos, cap. 117, p. 592, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

74 Hiperplasia y carcinoma prostáticos

HIPERPLASIA PROSTÁTICA

El crecimiento de la próstata es un fenómeno casi universal en ancianos. Por lo general, la hiperplasia inicia a los 45 años de edad en el área de la glándula prostática que rodea la uretra y causa obstrucción del flujo urinario. En promedio, los síntomas aparecen a los 65 años de edad en varones caucásicos y a los 60 en los sujetos de raza negra. Las manifestaciones aparecen tarde porque la hipertrofia del detrusor vesical compensa la compresión uretral. Conforme la obstrucción aumenta, el calibre y fuerza del chorro de orina disminuyen, aparece vacilación al inicio de la emisión y hay goteo posterior a la micción. La disuria y urgencia son síntomas de irritación vesical (tal vez por inflamación o tumor) y por lo general no aparecen en la hiperplasia prostática. Conforme aumenta el volumen residual posterior a la micción, pueden aparecer nicturia e incontinencia por sobreflujo. Los fármacos de uso frecuente, como tranquilizantes y descongestionantes, las infecciones y el consumo de alcohol pueden desencadenar retención urinaria. Por la prevalencia de hiperplasia, no está clara su relación con la neoplasia.

En el examen rectal digital (DRE), la próstata hiperplásica se percibe lisa, firme y de consistencia gomosa; es posible que desaparezca la hendidura medial. La concentración del antígeno prostático específico (PSA) puede ser alta, pero ≤10 ng/mL, a menos que también exista cáncer (véase más adelante). También es posible que haya cáncer en presencia de concentraciones bajas de antígeno prostático específico.

TRATAMIENTO HIPERPLASIA PROSTÁTICA

Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento y está claro que aquellos con complicaciones de obstrucción uretral, como incapacidad para orinar, insuficiencia renal, infección urinaria recurrente o cálculos vesicales requieren extirpación quirúrgica de la próstata, casi siempre mediante resección transuretral de la próstata (TURP). Sin embargo, la estrategia para los pacientes restantes debe basarse en el grado de incapacidad o en la molestia que cause la enfermedad y en los efectos secundarios probables de cualquier intervención. Si sólo existen síntomas leves, la espera con vigilancia no es dañina y permite valorar la velocidad de progresión de los síntomas. Si el paciente desea tratamiento, hay dos estrategias médicas que pueden ser útiles: terazosina, un bloqueador adrenérgico α_1 (1 mg al acostarse, titulado según los síntomas hasta 20 mg/día), relaja el músculo liso del cuello vesical y aumenta el flujo de orina; la finasterida (5 mg/d), o dutasterida (2.5 mg/d), un inhibidor de la reductasa 5α, bloquea la conversión de testosterona en dihidrotestosterona y causa un descenso promedio cercano a 24% en el tamaño de la próstata. La TURP tiene el mayor índice de éxito, pero también el mayor riesgo de complicaciones. La termoterapia transuretral de microondas (TUMT) tiene una eficacia comparable a la TURP. No se ha hecho una comparación directa entre el tratamiento médico y el quirúrgico.

CARCINOMA PROSTÁTICO

En 2015 se diagnosticó cáncer prostático a 220 800 varones en Estados Unidos, una incidencia comparable a la del cáncer mamario. Cerca de 27 540 murieron a causa de este tumor en ese mismo año. El diagnóstico temprano de los cánceres en sujetos con síntomas leves que se hace con la detección de niveles altos de PSA ha complicado el tratamiento. Como en la mayoría de los demás cánceres, la incidencia se relaciona con la edad. La enfermedad es más frecuente sujetos de raza negra que en caucásicos. Los síntomas casi siempre son similares e indistinguibles a los de la hiperplasia prostática, pero los del cáncer se acompañan más a menudo de disuria y dolor en la espalda

o cadera. En el estudio citológico, 95% es adenocarcinoma. El comportamiento biológico depende del grado histológico (escala de Gleason).

A diferencia de la hiperplasia, el cáncer prostático casi siempre se origina en la periferia de la glándula y puede detectarse en el DRE como uno o más nódulos en la superficie posterior de la próstata, de consistencia dura y forma irregular. En la figura 74-1 se presenta un método diagnóstico. Los sujetos con DRE negativo y PSA ≤4 ng/mL pueden mantenerse en seguimiento anual. Los que tienen resultados anormales en el DRE o PSA >10 ng/mL deben someterse a biopsia por ecografía transrectal (TRUS). Los pacientes con DRE normal y PSA entre 4.1 y 10 ng/mL se tratan de manera diferente en los distintos centros. Algunos realizan TRUS y biopsia de cualquier anormalidad o dan seguimiento si no se identifica alguna alteración. Algunos repiten la medición de PSA en un año y realizan biopsia si el aumento en ese intervalo fue mayor de 0.75 ng/mL. Otros métodos para usar el PSA en la diferenciación del cáncer temprano y la hiperplasia incluyen cuantificación del PSA libre y unido, así como la relación del PSA con el tamaño de la próstata (densidad de PSA). Tal vez un tercio de las personas con cáncer prostático no tiene aumento del antígeno prostático específico.

La diseminación linfática se valora en forma quirúrgica; sólo se presenta en 10% de los pacientes con grado 5 o menor de la escala de Gleason y en 70% de los que tienen enfermedad grado 9 o 10. El nivel de PSA también se relaciona con la diseminación; sólo 10% de los que tienen PSA <10 ng/mL tiene diseminación linfática. El hueso es el sitio de metástasis más frecuente. La estadificación de Whitmore-Jewett incluye: A, tumor no palpable, pero detectado en TURP; B, tumor palpable en uno (B1) o ambos (B2) lóbulos; C, tumor palpable fuera de la cápsula, y D, enfermedad metastásica.

TRATAMIENTO CÁNCER PROSTÁTICO

Para pacientes en etapas A a C, se dice que la intervención quirúrgica (prostatectomía retropúbica radical) y la radioterapia (campos conformales tridimensionales) tienen resultados similares, pero la mayoría de los pacientes se somete a intervención quirúrgica. Ambas modalidades se relacionan con impotencia. Es más probable que la operación cause incontinencia. La radioterapia conlleva mayor probabilidad de producir proctitis, tal vez con hemorragia o estenosis. Parece que la adición de tratamiento hormonal (goserelina) a la radioterapia de pacientes con enfermedad localizada mejora los resultados. Por lo general, los pacientes deben tener una esperanza de vida de cinco años para someterse a prostatectomía radical. Los sujetos con enfermedad en etapa A tienen la misma supervivencia que los sujetos control pareados por edad que no tienen cáncer. Los pacientes en etapas B y C tienen una supervivencia a 10 años de 82 y 42%, respectivamente.

En los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por enfermedad localizada que presentan aumento de PSA puede practicarse una gammagrafía (con anticuerpo contra un antígeno de membrana específico de la próstata). Si no se observa captación, el paciente se mantiene en observación. Si existe captación en el lecho prostático, indica recurrencia local y se aplica radioterapia con haz externo al sitio. (Si el paciente se trató al principio con radiación, esta recurrencia local puede tratarse en forma quirúrgica). Sin embargo, en la mayor parte de los casos el incremento de PSA después del tratamiento local indica enfermedad sistémica. No está claro cuándo intervenir en estos pacientes. A menudo se inicia tratamiento si la concentración de PSA se duplica en menos de 12 meses.

Para sujetos con enfermedad metastásica, la privación androgénica es el tratamiento de elección. La castración quirúrgica es eficaz, pero la mayoría de los pacientes prefiere usar leuprolida, 7.5 mg de depósito, en forma intramuscular cada mes (para inhibir la producción de gonadotropina hipofisaria), más flutamida, 250 mg oral tres veces al día (un bloqueador de los receptores androgénicos). El valor de la flutamida adicional está en debate. Las estrategias alternativas incluyen suprarrenalectomía, hipofisectomía, administración de estrógeno y suprarrenalectomía médica con aminoglutetimida. La mediana de supervivencia de los pacientes en etapa D es de 33 meses. Las segundas manipulaciones hormonales actúan bloqueando la producción de andrógenos en el tumor; la abiraterona, inhibidor de CYP17 que bloquea la síntesis de andrógenos y el MDV3100, antiandrógeno, mejora la supervivencia global. Muchos pacientes con avance durante la hormonoterapia tienen tumores independientes de andrógenos, a menudo por cambios genéticos en el receptor androgénico y la

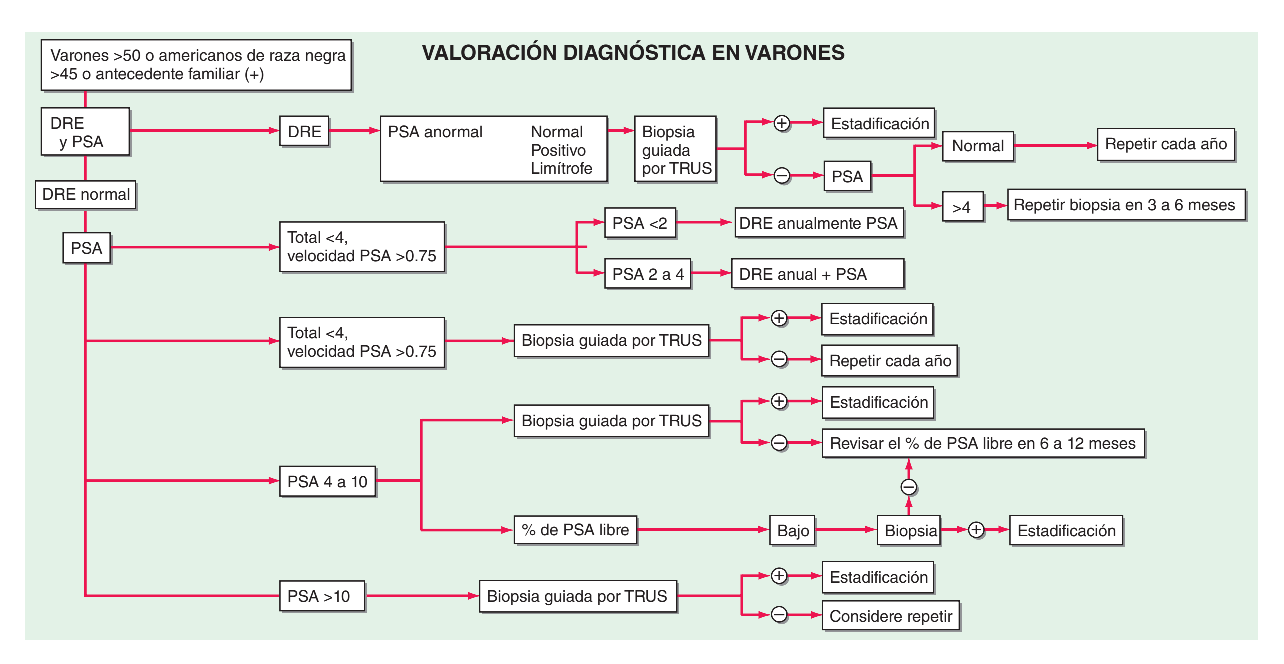
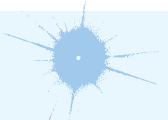


FIGURA 74-1 El examen rectal digital (DRE) y la medición de antígeno prostático específico (PSA) son guías para decidir qué pacientes son elegibles para practicar biopsia prostática por ecografía transrectal (TRUS). Existen al menos tres escuelas de pensamiento sobre lo que debe hacerse si el DRE es negativo y el resultado de PSA es dudoso (4.1 a 10 ng/mL).

expresión nueva de *bcl-2*, que contribuye a la resistencia a la quimioterapia. En el cáncer prostático la quimioterapia es paliativa. La mitoxantrona, el estramustine y los taxanos, principalmente el cabazitaxel, al parecer son fármacos aislados eficaces y se están probando combinaciones de los mismos. Los pacientes que reciben quimioterapia tienen más probabilidades de tener menos dolor que aquellos sólo con tratamiento paliativo. El sipuleucel-T, inmunoterapia activa específica, mejora la supervivencia unos cuatro meses en los casos resistentes al tratamiento sin producir cambios medibles en el tumor. El dolor por las metástasis disminuye con estroncio-89 o samario-153. Los bifosfonatos reducen la probabilidad de complicaciones óseas.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER PROSTÁTICO

Se ha demostrado que el finasteride y el dutasteride reducen la frecuencia de cáncer prostático en 25%, pero no se han observado efectos sobre la supervivencia global durante los seguimientos limitados. Además, los cánceres que ocurren parecen desplazarse a grados más elevados de Gleason, pero la evolución clínica de la enfermedad no parece alterarse.



Para una revisión más detallada, véase Scher HI, Eastham JA: Enfermedades benignas y malignas de la próstata, cap. 115, p. 579, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

75 Cáncer de sitio primario desconocido

El cáncer de un sitio primario desconocido (CUPS) se define así: neoplasia maligna demostrada por biopsia; sitio primario no evidente después de la anamnesis, exploración física, radiografía torácica, CT abdominal y pélvica, biometría hemática completa, química sanguínea, mamografía (mujeres), concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG) β, fetoproteína α (AFP) y antígeno prostático específico (PSA) (en varones), además de valoración histológica no consistente con un tumor primario en el sitio de la biopsia. La incidencia del CUPS va en descenso, tal vez por los mejores criterios diagnósticos patológicos; hoy en día representa cerca de 3% de todos los cánceres, en comparación al 10 a 15% de hace 15 años. La mayoría de los pacientes es >60 años de edad. A menudo los tumores son aneuploides. Las líneas celulares derivadas de tales tumores a menudo presentan anomalías en el cromosoma 1.

Cuadro clínico

Los pacientes se presentan con fatiga, pérdida de peso, dolor, hemorragia, ascitis, tumoraciones subcutáneas y linfadenopatía. Una vez que se confirma la metástasis maligna, los esfuerzos diagnósticos deben limitarse a valorar la presencia de tumores potencialmente curables, como linfoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de células germinales, cáncer ovárico, cáncer de cabeza y cuello, tumor neuroectodérmico primitivo o tumores para los cuales el tratamiento podría tener valor paliativo importante, como el cáncer mamario o el prostático. En general, los esfuerzos para valorar la presencia de estos tipos de tumores depende más del patólogo que de pruebas diagnósticas clínicas costosas. La localización de síntomas, el antecedente de exposición a un carcinógeno o el antecedente de fulguración de alguna lesión cutánea podría dirigir algunas pruebas clínicas. No obstante, el examen cuidadoso al microscopio óptico, ultraestructural, cariotípico y biológico molecular

CUADRO 75-1 Valoración patológica posible de muestras de biopsia de pacientes con cáncer metastásico de sitio primario de origen desconocido

Valoración /hallazgo	Sitio primario o neoplasia sugerida
Histología (tinción con hematoxilina y eosina)	
Cuerpos de samoma, configuración papilar	Ovario, tiroides
Células en anillo de sello	Estómago
Inmunohistología	
Antígeno leucoctario común (LCA, CD45)	Neoplasia linfoide
Leu-M1	Enfermedad de Hodgkin
Antígeno de membrana epitelial	Carcinoma
Citoqueratina	Carcinoma
CEA	Carcinoma
HMB45	Melanoma
Desmina	Sarcoma
Tiroglobulina	Carcinoma tiroideo
Calcitonina	Carcinoma medular de la tiroides
Mioglobina	Rabdomiosarcoma
PSA /fosfatasa ácida prostática	Próstata
AFP	Hígado, estómago, célula germinal
Fosfatasa alcalina placentaria	Célula germinal
Gonadotropina coriónica humana β	Células germinativas
Marcadores de linfocitos B, T	Neoplasia linfoide
Proteína S-100	Tumor neuroendocrino, melanoma
Proteína grande de líquido quístico	Mama, glándula sudorípara
Receptores de estrógenos y progesterona	Mama
Factor VIII	Sarcoma de Kaposi, angiosarcoma
Factor de transcripción tiroidea 1 (TTF-1)	Adenocarcinoma pulmonar, tiroides
Calretinin, mesotelin	Mesotelioma
URO-III, trombomodulin	Vejiga
Citometría de flujo	
Marcadores de linfocitos B, T	Neoplasia linfoide
Ultraestructura	
Filamentos de actina-miosina	Rabdomiosarcoma
Gránulos secretorios	Tumores neuroendocrinos
Desmosomas	Carcinoma
Premelanosomas	Melanoma
Citogenética	
Isocromosoma 12p; 12q(-)	Célula germinal
t(11;22)	Sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo
t(8;14)[a]	Neoplasia linfoide
3p(–)	Carcinoma pulmonar microcítico; carcinoma de células renales, mesotelioma
t(X;18)	Sarcoma sinovial
t(12;16)	Liposarcoma de células mixoides
t(12;22)	Sarcoma de células claras (melanoma de partes blandas)

(*continúa*)

CUADRO 75-1 Valoración patológica posible de muestras de biopsia de pacientes con cáncer metastásico de sitio primario de origen desconocido (*Continuación*)

Valoración /hallazgo	Sitio primario o neoplasia sugerida
t(2;13)	Rabdomiosarcoma alveolar
1p(–)	Neuroblastoma
Análisis de receptores	
Receptor para estrógeno/progesterona	Mama
Estudios de biología molecular	
Inmunoglobulina, *bcl*-2, reordenación genética del receptor de linfocitos T	Neoplasia linfoide

[a] O cualquier otro reacomodo que implique una respuesta antígeno-receptor.
Abreviaturas: AFP, fetoproteína α; CEA, antígeno carcinoembrionario; PSA, antígeno prostático específico.

de un volumen adecuado de tejido tumoral es el elemento más importante del estudio diagnóstico en ausencia de hallazgos sospechosos en la anamnesis y exploración física (cuadro 75-1).

Histología

Cerca de 60% de los tumores CUPS es adenocarcinoma, 5% es un carcinoma de epidermoide y 30% es una neoplasia poco diferenciada sin clasificación adicional con el examen de microscopia óptica. La expresión de subtipos de citoqueratina podría estrechar el campo de posibles diagnósticos (fig. 75-1).

Pronóstico

Los pacientes con carcinoma epidermoide tienen una mediana de supervivencia de nueve meses; aquellos con adenocarcinoma o tumores imposibles de clasificar tienen una supervivencia mediana de cuatro a seis meses. Los enfermos en los que se identifica el sitio primario casi siempre tienen un mejor pronóstico. Los sitios limitados de compromiso y los rasgos histológicos neuroendocrinos son factores de pronóstico favorable. Los pacientes sin diagnóstico primario deben recibir tratamiento paliativo con radioterapia en las lesiones sintomáticas. La quimioterapia para todos los fines rara vez induce respuestas, pero siempre tienen efectos tóxicos. Ciertas manifestaciones clínicas podrían permitir el tratamiento individualizado.

SÍNDROME DE CÁNCER EXTRAGONADAL DE CÉLULAS GERMINALES NO IDENTIFICADO

En pacientes <50 años con compromiso tumoral de estructuras de la línea media, parénquima pulmonar o ganglios linfáticos y evidencia de crecimiento tumoral rápido, existe la posibilidad diagnóstica de un tumor de células germinales. Es posible que los marcadores tumorales séricos estén elevados o no. La quimioterapia con cisplatino, etopósido y bleomicina (cap. 72) puede indu-

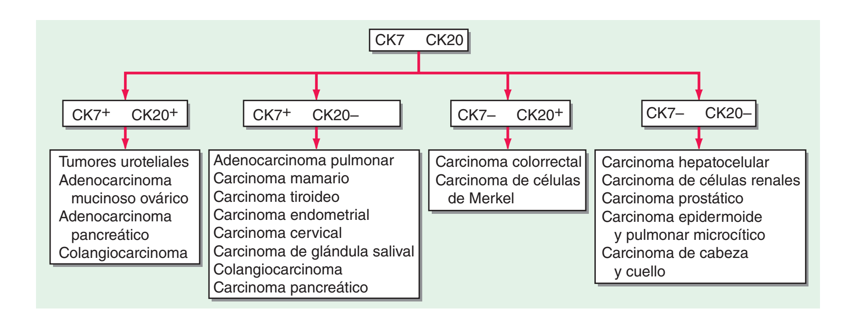


FIGURA 75-1 Estrategia referente a marcadores de citoqueratina (CK7 y CK20) empleados en el cáncer de sitio primario de origen desconocido.

cir respuestas completas en 25% o más de los casos y cerca de 15% se cura. Es probable que también deba hacerse esta prueba terapéutica en pacientes cuyos tumores tienen anomalías en el cromosoma 12.

CARCINOMATOSIS PERITONEAL EN MUJERES

Las mujeres que se presentan con una masa o dolor pélvicos y adenocarcinoma diseminado por la cavidad peritoneal, pero sin un sitio claro de origen, tienen carcinoma seroso papilar peritoneal primario. La presencia de cuerpos de samoma en el tumor o de niveles elevados de CA-125 favorece el origen ovárico. Tales pacientes deben someterse a operación reductora del volumen del tumor, seguida de quimioterapia combinada con paclitaxel más cisplatino o carboplatino (cap. 73). Cerca de 20% de las pacientes responde y 10% sobrevive al menos dos años.

CARCINOMA EN UN GANGLIO LINFÁTICO AXILAR EN LAS MUJERES

Se administra tratamiento complementario para cáncer mamario que sea apropiado según su estado menopáusico, incluso en ausencia de una tumoración mamaria en la exploración física o en la mamografía y resultados indeterminados o negativos para receptores de estrógeno y progesterona en el tumor (cap. 70). A menos que se aplique radiación a la mama ipsolateral, hasta 50% de estas pacientes desarrolla luego una tumoración mamaria. Aunque ésta es una situación clínica rara, es posible lograr la supervivencia a largo plazo similar a las mujeres con cáncer mamario en etapa II.

METÁSTASIS ÓSEAS OSTEOBLÁSTICAS EN VARONES

La probabilidad de cáncer prostático es alta; está indicada una prueba de tratamiento hormonal empírico (leuprolida y flutamida) (cap. 74).

METÁSTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES

Incluso si la panendoscopia no revela un tumor primario en cabeza y cuello, la administración de quimioterapia con cisplatino y 5-fluoruracilo puede producir una respuesta en estos pacientes; algunas respuestas son prolongadas (cap. 68).



Para una revisión más detallada, véase Varadhachary GR, Abbruzzese JL: Carcinoma primario de origen desconocido, cap. 120e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

76 Síndromes paraneoplásicos endocrinos

Los tumores del tejido neuroendocrino tanto benignos como malignos pueden secretar diversas hormonas, sobre todo peptídicas, y muchos tumores producen más de una hormona (cuadro 76-1). En la clínica, la producción ectópica de hormonas es importante por dos razones.

Primera, los síndromes endocrinos que producen pueden ser la manifestación inicial de la neoplasia o aparecer en etapas avanzadas de la evolución. En algunos casos, las manifestaciones endocrinas tienen más importancia que el tumor mismo, como en los pacientes con neoplasias benignas o malignas de crecimiento lento que secretan hormona liberadora de corticotropina y causan síndrome de Cushing fulminante. La frecuencia con la que se reconoce la producción ectópica de

CUADRO 76-1 Síndromes paraneoplásicos secundarios a la producción ectópica de hormonas

Síndrome paraneoplásico	Hormona ectópica	Tipos de tumores comunes[a]
Frecuentes		
Hipercalcemia del cáncer	Proteína relaciónada con la hormona paratiroidea (PTHrP)	Epidermoide, (cabeza y cuello, pulmón, piel), mama, aparato genitourinario, aparato digestivo
	1,25 dihidroxivitamina D	Linfomas
	Hormona paratiroidea (PTH) (rara)	Pulmón, ovario
	Prostaglandina E_2 (PGE_2) (rara)	Riñón, pulmón
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Vasopresina	Pulmón (epidermoide, microcítico), aparato digestivo, genitourinario, ovario
Síndrome de Cushing	Hormona adrenocorticotropica (ACTH)	Pulmón (células pequeñas, carcinoide bronquial, adenocarcinoma, epidermoide), timo, islotes pancreáticos, carcinoma medular de la tiroides
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH)(raro)	Islotes pancreáticos, carcinoide, pulmón, próstata
	Expresión ectópica de péptido inhibidor gástrico (GIP), hormona luteinizante (LH)/gonadotropina coriónica humana (hCG), otros receptores unidos a la proteína G (raros)	Hiperplasia suprarrenal macronodular
Menos frecuentes		
Hipoglucemia independiente de las células de los islotes	Factor de crecimiento similar a insulina (IGF-II)	Tumores mesenquimatosis, sarcomas, suprarrenales, hepáticos, aparato digestivo, riñón, próstata
	Insulina (raro)	Cuello uterino (carcinoma microcítico)
Feminización masculina	hCG[b]	Testículo (embrionario, seminoma), germinomas, coriocarcinoma, pulmón, hepático, islotes pancreáticos
Diarrea o hipermotilidad intestinal	Calcitonina[c]	Pulmón, colon, mama, carcinoma medular de la tiroides
	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Páncreas, feocromocitoma, esófago
Poco comunes		
Osteomalacia oncógena	Fosfatonina [factor 23 del crecimiento de fibroblastos(FGF23)]	Hemangiopericitomas, osteomas, fibromas, sarcomas, tumores de células gigantes, próstata, pulmón
Acromegalia	Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)	Islotes pancreáticos, carcinoides bronquiales y otros
	Hormona del crecimiento (GH)	Pulmón, islotes pancreáticos

(*continúa*)

CUADRO 76-1 Síndromes paraneoplásicos secundarios a la producción ectópica de hormonas (*Continuación*)

Síndrome paraneoplásico	Hormona ectópica	Tipos de tumores comunes[a]
Hipertiroidismo	Tirotropina (TSH)	Mola hidatiforme, tumores embrionarios, estroma ovárico
Hipertensión	Renina	Tumores yuxtaglomerulares, riñón, pulmón, páncreas, ovario

[a] Sólo se enumeran las variedades de tumores más frecuentes. Para la mayor parte de los síndromes por hormonas ectópicas, se ha publicado una lista extensa de tumores que producen una o más hormonas.
[b] La hCG es producida de manera eutópica por los tumores trofoblásticos. Ciertos tumores producen cantidades excesivas de hCG α o hCG β. La concentración elevada de hCG rara vez provoca hipertiroidismo por su unión tan débil con el receptor de la TSH.
[c] La calcitonina es producida de manera eutópica por el carcinoma medular de la tiroides y se utiliza como marcador tumoral.

hormonas varía según los criterios que se usen para el diagnóstico. Los síndromes más frecuentes de importancia clínica son aquellos con hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hipercalcemia e hipoglucemia. De hecho, la secreción ectópica de ACTH es la causa del síndrome de Cushing en 15 a 20% de los casos y casi 50% de los pacientes con hipercalcemia persistente tiene un tumor maligno, no hiperparatiroidismo. Por la rapidez en el desarrollo de secreción hormonal en algunos tumores de crecimiento rápido, el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y es posible que las concentraciones hormonales se incrementen fuera de proporción con las manifestaciones.

Segunda, las hormonas ectópicas sirven como marcadores periféricos de la neoplasia. Por el amplio espectro de la secreción hormonal ectópica, las mediciones de la concentración plasmática hormonal para detección con fines diagnósticos no son rentables. Sin embargo, en pacientes con tumores malignos con secreción de hormonas, la medición seriada de la concentración de hormona circulante puede servir como marcador de la totalidad de la escisión tumoral y de la eficacia de la radioterapia o de la quimioterapia. De igual manera, es posible que se anuncie la recurrencia tumoral por la reaparición de concentraciones plasmáticas altas de la hormona antes que haya efectos evidentes de la ocupación tumoral. Sin embargo, algunos tumores recurrentes no secretan hormonas, por lo que las mediciones hormonales no son confiables como evidencia única de actividad tumoral.

TRATAMIENTO SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ENDOCRINOS

Cuando sea posible, el tratamiento de los tumores secretores de hormonas debe dirigirse a la extirpación del tumor. Cuando no es posible extirparlo o cuando es incurable, el tratamiento específico puede dirigirse a la inhibición de la secreción hormonal (octreótido para acromegalia ectópica o mitotano para inhibir la esteroidogénesis en el síndrome de ACTH ectópica) o al bloqueo de la actividad hormonal a nivel hístico (demeclociclina para secreción inadecuada de vasopresina).

HIPERCALCEMIA

Es el síndrome paraneoplásico más frecuente, la hipercalcemia de la neoplasia maligna representa 40% de todos los casos de elevación del calcio sérico. De los pacientes con cáncer que tienen hipercalcemia, 80% tiene hipercalcemia humoral mediada por péptido relacionado con la hormona paratiroidea; 20% tiene hipercalcemia osteolítica local mediada por citocinas como interleucina-1

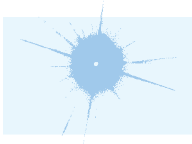
y factor de necrosis tumoral. Muchos tipos de tumores pueden ocasionar hipercalcemia (cuadro 76-1). Los pacientes presentan malestar, fatiga, confusión, anorexia, dolor óseo, poliuria, debilidad, estreñimiento, náusea y vómito. Cuando las concentraciones de calcio son altas, puede haber confusión, letargo, coma y muerte. La mediana de supervivencia de pacientes con cáncer e hipercalcemia es de uno a tres meses. El tratamiento mediante hidratación con solución salina, diuresis con furosemida, y pamidronato (60 a 90 mg IV) o zoledronato (4 a 8 mg IV) controla la concentración de calcio en dos días y suprime la liberación de calcio por varias semanas. Puede ser de utilidad la calcitonina (2 a 8 U/kg) si se requiere acción rápida. Pueden usarse también bisfosfonatos orales para el tratamiento crónico. En el caso de un cáncer hematológico, la hipercalcemia muchas veces responde a los glucocorticoides.

HIPONATREMIA

Por lo general, la hiponatremia se descubre en sujetos asintomáticos en una medición de electrolitos séricos, casi siempre se debe a la secreción tumoral de arginina vasopresina, un trastorno llamado *síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética* (SIADH). La hormona natriurética auricular también puede causar hiponatremia. El SIADH ocurre más a menudo en el carcinoma pulmonar microcítico (15%) y en el cáncer de cabeza y cuello (3%). Varios fármacos pueden producir el síndrome. Los síntomas de fatiga, déficit de atención, náusea, debilidad, anorexia y cefalea pueden controlarse con la restricción en el consumo de líquidos a 500 mL/día o mediante el bloqueo de los efectos hormonales con 600 a 1 200 mg de demeclociclina al día. El conivaptano, un antagonista de los receptores de vasopresina, es eficaz por VO (20 a 120 mg c/12 h) o IV (10 a 40 mg), en especial en combinación con restricción de líquidos. En caso de hiponatriemia grave (<115 meq/L) o cuando hay cambios en el estado mental, es necesaria la infusión de solución salina hipertónica más furosemida; la velocidad de corrección debe ser menor de 1 meq/L por hora a fin de prevenir complicaciones.

SÍNDROME DE SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH

Cuando el RNA mensajero de la proopiomelanocortina del tumor se procesa en ACTH, puede haber secreción excesiva de glucocorticoides y mineralocorticoides. Los pacientes desarrollan síndrome de Cushing con alcalosis hipopotasémica, debilidad, hipertensión e hiperglucemia. Casi la mitad de los casos ocurre con carcinoma pulmonar microcítico. La producción de ACTH tiene un efecto adverso en el pronóstico. Como tratamiento, pueden usarse cetoconazol (400 a 1 200 mg/día) o metirapona (1 a 4 g/día) para inhibir la síntesis de esteroides suprarrenales.



Para una revisión más detallada, véase Jameson JL, Longo, DL: P Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos, cap. 121, p. 608, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

77 Síndromes paraneoplásicos neurológicos

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos (PND) son síndromes relacionados con neoplasias que pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso; su mecanismo de producción no está en relación con la invasión metastásica del cáncer u otras complicaciones como coagulopatía, apoplejía, trastornos metabólicos y nutricionales, infecciones y efectos colaterales del tratamiento para el cáncer sino con mecanismos inmunológicos. En 60% de los pacientes, los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico de cáncer. Los PND ocurren en 0.5 a 1% de todos los pacientes con cáncer, pero se presentan en 2 a 3% de los enfermos con neuroblastoma o cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC) y en 30 a 50% de aquellos con timoma o mieloma esclerótico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La identificación de un síndrome paraneoplásico distintivo (cuadro 77-1) obliga a la búsqueda de un tumor subyacente, ya que su tratamiento temprano podría mejorar la evolución del PND; muchos de estos trastornos también se presentan sin cáncer. El diagnóstico se basa en el patrón clínico, la exclusión de otras enfermedades ligadas al cáncer, los anticuerpos en suero o en LCR, o las pruebas de electrodiagnóstico. Se piensa que la patogenia de la mayor parte de los PND está mediada por respuestas inmunitarias desencadenadas por proteínas neuronales expresadas por los tumores. Los PND que se acompañan de respuestas inmunitarias frente a los antígenos intracelulares responden peor al tratamiento (cuadro 77-2), mientras que los que se acompañan de anticuerpos contra los antígenos en la superficie de las neuronas del SNC o en las sinapsis neuromusculares responden mucho mejor a la inmunoterapia (cuadro 77-3). Para cualquier tipo de PND, si los anticuerpos contra neuronas son negativos, el diagnóstico depende de la demostración del

CUADRO 77-1 Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso

Síndromes clásicos: por lo general acompañan a un cáncer	Síndromes no clásicos: acompañan o no al cáncer
Encefalomielitis	Encefalitis del tronco encefálico
Encefalitis límbica	Síndrome de la persona rígida
Degeneración cerebelosa (adultos)	Mielopatía necrosante
Opsoclono-mioclono	Síndrome de la neurona motora
Neuropatía sensitiva subaguda	Síndrome de Guillain-Barré
Paresia o pseudoobstrucción digestiva	Neuropatías sensitivas-motoras mixtas subagudas y crónicas
Dermatomiositis (adultos)	Neuropatía de las discrasias de células plasmáticas y el linfoma
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Vasculitis de nervios
Retinopatía del cáncer o melanoma	Neuropatía autónoma pura
	Miopatía necrosante aguda
	Polimiositis
	Vasculitis del músculo
	Neuropatía óptica
	BDUMP

Abreviatura: BDUMP, proliferación melanocítica uveal bilateral difusa.

CUADRO 77-2 Anticuerpos contra los antígenos intracelulares, síndromes y cánceres asociados

Anticuerpo	Síndromes neurológicos asociados	Tumores
Anti-Hu ANNA1	Encefalomielitis, neuronopatía sensitiva subaguda	SCLC
Anti-Yo (PCA1)	Degeneración cerebelosa	Ovario, mama
Anti-Ri (ANNA2)	Degeneración cerebelosa, opsoclono, encefalitis del tronco encefálico	Mama, ginecológico, SCLC
Anti-Tr	Degeneración cerebelosa	Linfoma de Hodking
Anti- CRMP5 (CV2)	Encefalomielitis, corea, neuritis óptica, uveítis, neuropatía periférica	SCLC, timoma, otros
Proteínas Anti-Ma	Encefalitis límbica, hipotalámica, del tronco encefálico	Testicular (Ma2), otros (Ma)
Anti-anfifisina	Síndrome de la persona rígida, encefalomielitis	Mama, SCLC
Recoverina, anticuerpos anti células bipolares, otros[a]	Retinopatía del cáncer (CAR) Retinopatía del melanoma (MAR)	SCLC (CAR), melanoma (MAR)
Anti-GAD	Síndrome de la persona rígida, síndrome cerebeloso	Asociación rara con tumores (timoma)

[a] Se ha identificado una variedad de antígenos destinatarios.
Abreviaturas: CRMP, proteína mediadora de la respuesta de colapso; SCLC, cáncer pulmonar de células pequeñas.

cáncer y la exclusión de otros trastornos relacionados o independientes del cáncer. El rastreo corporal total mediante la combinación de la CT y de la CT por emisión de positrones a menudo descubre tumores que no se detectan mediante otras pruebas.

PND del sistema nervioso central y de los ganglios de la raíz dorsal

Las imágenes por resonancia magnética (MRI) y las pruebas de LCR son importantes para descartar complicaciones neurológicas por diseminación directa del cáncer. En la mayoría de los PND, los hallazgos en la MRI son inespecíficos. Los hallazgos en el LCR típicamente consisten en una pleocitosis de leve a moderada (<200 células mononucleares, con predominio de linfocitos), un incremento en la concentración de proteínas y una presencia variable de bandas oligoclonales.

- La *encefalomielitis paraneoplásica y la encefalitis focal* describen un trastorno inflamatorio con afección multifocal del sistema nervioso. Las manifestaciones clínicas dependen del área afectada y los síndromes pueden ocurrir solos o en combinación.
- La *encefalitis cortical* puede presentarse como "epilepsia parcial continua".
- La *encefalitis límbica* se caracteriza por confusión, depresión, agitación, ansiedad, deficiencia grave de memoria a corto plazo, convulsiones parciales complejas y demencia (la MRI casi siempre muestra anormalidades unilaterales o bilaterales de la parte medial del lóbulo temporal).
- La *encefalitis del tronco del encéfalo* puede manifestarse con trastornos de los movimientos oculares (nistagmo, obstrucción o, paresia supranuclear o nuclear), paresia de los pares craneales, disartria, disfagia y disfunción del sistema nervioso autónomo central.

CUADRO 77-3 Anticuerpos contra antígenos sinápticos o de superficie celular, síndromes y tumores asociados

Anticuerpo	Síndrome neurológico	Tipo tumoral cuando está asociado
Anti-AChR (músculo)[a]	Miastenia grave	Timoma
Anti- AChR (neuronal)[a]	Ganglionopatía del sistema nervioso autónomo	SCLC
Anti-VGCC[b]	LEMS, degeneración cerebelosa	SCLC
Anti- NMDAR[a]	Encefalitis por anti-NMDAR	Teratoma en mujeres jóvenes (los niños y varones rara vez tienen tumores)
Anti-LGI[c]	Encefalitis límbica, hiponatremia, convulsiones tónicas o convulsiones distónicas	Rara vez timoma
Anti-Caspr2[c]	Síndrome de Morvan, neuromiotonía	Timoma, cáncer prostático
Anti-$GABA_BR$[d]	Encefalitis límbica, convulsiones	SCLC, tumores neuroendocrinos
Anti-$GABA_AR$[d]	Encefalitis con convulsiones prominentes y estado epiléptico; con menos frecuencia opsoclono y síndrome de persona rígida	Rara vez timoma
Anti-AMPAR[d]	Encefalitis límbica con recaídas	SCLC, timoma, cáncer mamario
Receptor de glicina[d]	Encefalomielitis con rigidez y síndrome de persona rígida	Rara vez timoma, cáncer pulmonar
Anti-DPPX[d]	Agitación, mioclono, temblor, convulsiones, hiperexplejía	La presencia de diarrea o caquexia sugiere un trastorno paraneoplásico

[a] Se ha demostrado una participación patógena directa de esos anticuerpos.
[b] Los anticuerpos contra VGCC son patógenos para LEMS.
[c] Antes denominados anticuerpos contra los conductos de potasio controlados por voltaje (VGKC); a la fecha se encuentran incluidos bajo el término de complejos proteínicos VGKC. Se desconoce la importancia de los anticuerpos contra proteínas de complejos VGKC diferentes a LGI1 y Caspr2 (se desconocen los antígenos y la respuesta a la inmunoterapia es variable).
[d] Se sospecha fuertemente que estos anticuerpos son patógenos.
Abreviaturas: AChR receptor de acetilcolina; AMPAR receptor de α-amino-3-hidroxi-5-metillisoxazol-4-ácido propiónico; Caspr2, proteína similar relacionada con contactina 2; DPPX, proteína y 6 similar a dipeptidil peptidasa; $GABA_BR$, receptor B de ácido γ-amino butírico; LEMS síndrome miasténico de Lambert-Eaton; LGI1, glioma inactivado rico en leucina 1; NMDAR, receptor de N- metil-ᴅ-aspartato; SCLC, cáncer pulmonar microcítico; VGCC, conductos de calcio controlados por voltaje.

- El *síndrome de opsoclono-mioclono* consiste en movimientos oculares involuntarios y caóticos en todas direcciones más mioclono; está frecuentemente asociado con ataxia.
- La *degeneración cerebelar paraneoplásica* comienza como mareo, oscilopsia, visión borrosa o doble, náusea y vómito; pocos días o semanas después pueden aparecer disartria; ataxia de las extremidades y la marcha, y disfagia variable.
- *Mielitis* que puede causar síntomas de neurona motora superior o inferior, mioclono, rigidez muscular y espasmos.
- Ocurre *disfunción del sistema nervioso autónomo* como consecuencia de la afección del neuroeje a varios niveles, lo que incluye hipotálamo, tronco del encéfalo y nervios del sistema nervioso autónomo. Las arritmias cardiacas, hipotensión postural hipoventilación central son causas frecuentes de muerte.
- *La encefalitis con anticuerpo contra las proteínas sinápticas o de superficie celular* puede ocurrir sin asociación tumoral y de manera predominante en niños o adultos jóvenes. Un ejemplo son

los autoanticuerpos contra el receptor de N metil-D-aspartato (NMDA) que se manifiesta como síndrome pseudoviral seguido de trastornos psiquiátricos prominentes con movimientos involuntarios en mujeres jóvenes, a menudo con teratomas ováricos. Pese a la dramática gravedad en ocasiones, los pacientes por lo general responden al tratamiento del tumor (si se encontró) e inmunoterapia.

- Las *retinopatías relacionadas con cáncer* implican disfunción de los conos y bastones caracterizada por fotosensibilidad, pérdida progresiva de la visión y percepción del color, escotomas centrales o anulares, ceguera nocturna y atenuación de las respuestas fotópicas y escotópicas en el electrorretinograma (ERG).
- La *gangliopatía de la raíz dorsal* (neuronopatía sensitiva) se caracteriza por deficiencias sensitivas que pueden ser simétricas o asimétricas, disestesias dolorosas, dolor radicular e hiporreflexia o arreflexia; puede afectar todas las modalidades de la sensibilidad.

PND de nervios y músculos

Estos trastornos pueden presentarse en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad neoplásica. Las pruebas séricas y urinarias de inmunofijación deben considerarse en pacientes con neuropatía periférica de causa desconocida; la detección de gammapatía monoclonal sugiere la necesidad de pruebas adicionales para descubrir un tumor maligno de linfocitos B o células plasmáticas. En las neuropatías paraneoplásicas, los anticuerpos antineuronales que son útiles para el diagnóstico se limitan al anti-CV_2/CRMP5 y al anti-Hu.

La miastenia grave se describe en el capítulo 194 y la dermatomiositis en el capítulo 195.

TRATAMIENTO TRASTORNOS NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

- El tratamiento de los PND se enfoca principalmente en la identificación y control del tumor maligno subyacente; se han notificado casos de estabilización o mejoría sintomática en algunos pacientes con control exitoso del tumor.
- Se han descrito respuestas variables después del tratamiento con glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores, así como con inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis.
- Los PND que son producidos por anticuerpos contra la superficie celular o los antígenos sinápticos tienen una respuesta mucho más favorable al tratamiento.



Para una revisión más detallada, véase Dalmau J, Rosenfeld MR: Síndromes neurológicos paraneoplásicos y encefalitis autoinmunitarias, cap. 122, p. 614, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

78 Infecciones nosocomiales

Las infecciones adquiridas en el hospital o *nosocomiales* (que se definen como las que no existían ni se estaban incubando en el momento del ingreso al hospital) y otras infecciones relacionadas con la atención hospitalaria aquejan a cerca de 1.7 millones de pacientes, tienen un costo de 28 000 a 33 000 millones de dólares y causan 99 000 muertes en los hospitales estadounidenses cada año. Si bien los esfuerzos para reducir los riesgos infecciosos han sido rivalizados por el número creciente de pacientes inmunodeprimidos, las bacterias resistentes a los antibióticos, las superinfecciones micóticas y virales y las técnicas y dispositivos penetrantes, el punto de vista de "cero tolerancia" de los defensores del consumidor sostiene que casi todas las infecciones transmitidas por el personal sanitario se deben poder prevenir. Por tanto, actualmente existen leyes federales para evitar que los hospitales estadounidenses aumenten la suma que deben pagar los seguros médicos cuando menos para 14 acontecimientos hospitalarios.

PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES HOSPITALARIAS

Los microorganismos patógenos hospitalarios tienen reservorios, son transmitidos casi siempre por vías predecibles y necesitan de un hospedador predispuesto, características que permiten la implementación de una serie de estrategias de supervisión y prevención.

- *Supervisión*: consiste en revisar los resultados de los análisis microbiológicos, supervisar el pabellón de enfermería y utilizar otros mecanismos para vigilar las infecciones que se adquieren después del ingreso hospitalario. En la mayor parte de los hospitales la supervisión está dirigida hacia las infecciones que generan una mayor morbilidad o costo. Los resultados de la vigilancia se expresan en forma de tasas e incluyen un denominador que indica el número de pacientes expuestos a determinado riesgo (p. ej., pacientes que utilizan un ventilador) o el número de días que duró la intervención (p. ej., 1 000 pacientes-días conectados al ventilador).
- *Medidas de prevención y contención*: la medida aislada más importante para prevenir las infecciones cruzadas es lavarse las manos.
  - En los médicos y enfermeras, el lavado de manos tiene una tasa muy reducida, menor de 50%.
  - Otras medidas comprenden identificar y erradicar reservorios de infección y utilizar al mínimo técnicas cruentas y catéteres.
- *Técnicas de aislamiento:* el aislamiento de los pacientes contagiosos constituye un componente tradicional de los programas para contener infecciones.
  - *Precauciones habituales:* lavado de manos y guantes cuando existe la posibilidad de tener contacto con sangre, otros líquidos corporales, piel no íntegra o mucosas al atender a un paciente. En ciertos casos también se utiliza cubrebocas, protección ocular y ropa especial.
  - *Normas basadas en la transmisión:* precauciones contra la transmisión por vía aérea, por gotas de secreción o contacto, donde el personal que maneja los respiradores N95 utilizan cubrebocas quirúrgicos o ropa y guantes especiales, respectivamente, para evitar transmitir la enfermedad de los pacientes con un síndrome contagioso. Es posible utilizar varias precauciones ante una enfermedad que se transmite por varias vías (p. ej., contacto y vía aérea para varicela).

INFECCIONES HOSPITALARIAS Y RELACIONADAS CON DISPOSITIVOS

Las infecciones hospitalarias son secundarias al efecto combinado de la flora del propio paciente y la presencia de dispositivos implantados en 25 a 50% de los casos. La educación intensiva, los paquetes de intervenciones basadas en evidencias y el uso de listas de verificación para facilitar el cumplimiento ayudan a reducir la frecuencia de estas infecciones. En el cuadro 78-1 se resumen las intervenciones más efectivas para reducir la frecuencia de las infecciones hospitalarias más comunes.

- *Infecciones de vías urinarias (UTI)*: alrededor de 30 a 40% de las infecciones hospitalarias se ubica en el aparato urinario y contribuyen en casi 15% a prolongar la estancia en el hospital con un costo atribuible de 1 300 dólares.
  - La mayor parte de las UTI hospitalarias se relaciona con una instrumentación previa o una sonda vesical a permanencia. El riesgo de 3 a 7% de infección por cada día que una sonda permanece en su lugar se debe al ascenso de las bacterias desde la región periuretral o por contaminación intraluminal de la sonda.
  - En los varones, la sonda-condón reduce el riesgo de infecciones urinarias.
  - Los microorganismos patógenos más frecuentes son *Escherichia coli,* bacilos gramnegativos hospitalarios, enterococos y (principalmente para pacientes en la UCI) *Candida*.
  - Cuando se sospecha de una infección en un paciente con una sonda a permanencia, ésta se debe sustituir y obtener una muestra de orina fresca para cultivo y de esta manera confirmar la presencia de una infección frente a una simple colonización de la sonda.
  - Al igual que en cualquier infección hospitalaria, vale la pena repetir el cultivo para confirmar la persistencia de la misma en el momento en que se instituye el tratamiento.
- *Neumonía*: corresponde a casi 10 a 15% de las infecciones nosocomiales y prolonga 10 días la duración de la estancia hospitalaria; su costo adicional es de 23 000 dólares y está vinculada con más muertes que cualquier otra infección en el cuerpo. De los pacientes que hacen uso de respirador mecánico, 5 a 10% desarrolla infecciones asociadas al uso del respirador.
  - La neumonía hospitalaria bacteriana es secundaria a la aspiración de flora bucofaríngea hospitalaria o endógena.
  - Algunos factores de riesgo incluyen sucesos que incrementan la colonización con microorganismos potencialmente patógenos, como el uso previo de antibióticos, el equipo contaminado del respirador o una menor acidez gástrica; situaciones que aumentan el riesgo de aspiración como una sonda nasogástrica, la intubación endotraqueal o un estado de vigilia apagado y las situaciones que reducen los mecanismos de defensa del hospedador en el pulmón, como neumopatía obstructiva crónica, extremos de la edad o cirugía de la parte superior del abdomen.
  - Los microorganismos causales comprenden patógenos extrahospitalarios (p. ej., *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*) al principio de la hospitalización y *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae,* y de *Acinetobacter* más adelante durante la estancia hospitalaria.
  - El diagnóstico en ocasiones es difícil puesto que los criterios clínicos (p. ej., fiebre, leucocitosis, secreción purulenta e infiltrados pulmonares nuevos o cambiantes en la radiografía de tórax) tienen una sensibilidad elevada pero una especificidad reducida.
    - Es importante buscar la causa examinando muestras de la porción inferior del aparato respiratorio evitando al mismo tiempo la contaminación proveniente de la parte superior; los cultivos cuantitativos tienen una sensibilidad diagnóstica aproximada de 80%.
    - También es importante descartar la posibilidad de sinusitis u otitis media en los pacientes febriles con una sonda nasogástrica o nasotraqueal.
- *Infecciones de las heridas quirúrgicas*: representan entre 15 y 20% de las infecciones hospitalarias y prolongan la estancia hospitalaria entre 7 y 10 días y el costo entre 3 000 y 29 000 dólares.
  - Estas infecciones a menudo se manifiestan una vez que el paciente abandona el hospital, por lo que es difícil evaluar su frecuencia verdadera.
  - Los factores de riesgo comprenden las enfermedades de fondo (p. ej., diabetes mellitus u obesidad) y la edad, la administración de profilaxia antimicrobiana en el momento inadecuado, la presencia de drenes, la estancia hospitalaria preoperatoria prolongada, el hecho de rasurar el sitio quirúrgico el día previo a la operación (en lugar de justo antes del procedimiento), la cirugía prolongada y la infección en otros sitios lejanos.

CUADRO 78-1	**Ejemplos de "paquetes de intervenciones" destinadas a evitar infecciones nosocomiales y otros acontecimientos adversos**
Prevención de las infecciones del catéter venoso central	
Paquete de inserción del catéter:	
Entrenar al personal para introducir y cuidar los catéteres.	
Aplicar clorhexidina para preparar el punto de inserción.	
Utilizar las precauciones máximas de barrera durante la inserción del catéter.	
Asegurar el equipo para la inserción (p. ej., en un bulto o carro especial).	
Utilizar una lista de verificación para facilitar el cumplimiento de las instrucciones.	
Otorgar a las enfermeras la autoridad para suspender la inserción cuando se altera la asepsia.	
Paquete de mantenimiento del catéter:	
Limpiar diariamente a los pacientes con clorhexidina	
Mantener vestimenta limpia y seca.	
Reforzar la higiene de manos entre los trabajadores de la salud.	
Pregúntese diariamente: ¿Es necesaria la sonda? Extráigala si no se necesita o utiliza.	
Prevención de la neumonía relacionada con el respirador y sus complicaciones	
Eleve la cabecera 30-45°.	
Descontamine la orofaringe regularmente con clorhexidina (debatible).	
De "vacaciones de sedación" y valore diariamente si el paciente está listo para ser extubado.	
Administre profilaxia contra las úlceras pépticas.	
Administre profilaxia contra trombosis venosa profunda (a menos que esté contraindicada).	
Prevención de las infecciones del sitio quirúrgico	
Elija un cirujano con prudencia	
Administre antibióticos profilácticos 1 h antes de la cirugía; suspenda en las primeras 24 h.	
Limite la eliminación de vello y hágalo inmediatamente antes de la cirugía; use tijera o no elimine el vello.	
Prepare el sitio quirúrgico con clorhexidina-alcohol.	
Mantenga la glucemia perioperatoria en cifras normales (pacientes sometidos a cirugía cardiaca).[a]	
Mantenga la normotermia perioperatoria (pacientes sometidos a cirugía colorrectal).[a]	
Prevención de las infecciones de las vías urinarias	
Introduzca una sonda vesical sólo cuando sea necesario (p. ej., para aliviar una obstrucción), no sólo para la conveniencia del médico.	
Utilice la técnica aséptica para insertar la sonda y para las instrumentaciones de vías urinarias.	
Reduzca al mínimo la manipulación o la apertura de los sistemas de drenaje.	
Pregúntese diariamente: ¿Es necesaria la sonda vesical? Extráigala si no se necesita.	
Prevención de contaminación cruzada por patógenos	
Limpie las manos con alcohol para frotar antes y después del contacto con los pacientes o sus entornos	

[a] Estos componentes de la atención se basan en estudios clínicos y evidencia experimental en las poblaciones especificadas; también son muy útiles para otros pacientes quirúrgicos.

Fuente: Adaptado de la información que aparece en el sitio de la red: www.cdc.gov/hipac/pubs.html; www.cdc.gov/HAI/prevent/prevention.html; www.ihi.org

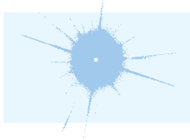
  - Estas infecciones son típicamente producidas por flora endógena u hospitalaria
    - Los microorganismos patógenos más frecuentes son *S. aureus*, estafilococo coagulasa negativo y bacterias intestinales y anaerobias.
    - En las infecciones posoperatorias que avanzan con rapidez (y se manifiestan dentro de las primeras 24 a 48 h después de un procedimiento) es importante considerar la posibilidad de estreptococo del grupo A o *Clostridium*.
  - Muchas veces la valoración clínica del sitio quirúrgico revela una celulitis evidente o la formación de un absceso; para diagnosticar una infección más profunda es necesario tener un alto índice de sospecha y obtener imágenes radiográficas.
  - Para el tratamiento de las infecciones posoperatorias de las heridas quirúrgicas, es necesario contener el origen (drenar o extirpar el material infectado o necrótico) y administrar antibióticos dirigidos a los microorganismos patógenos más probables o confirmados por medio de laboratorio.
- *Infecciones por los dispositivos intravasculares***:** las infecciones relacionadas con los dispositivos intravasculares corresponden a casi 10–15% de las infecciones nosocomiales, prolongan 12 días la estancia en el hospital, agregan entre 3 700 y 29 000 dólares al coste hospitalario y tienen una mortalidad atribuible de 12 a 25%.
  - La colocación de un catéter en los vasos femorales tiene mayor riesgo de infección en los adultos.
    - Estas infecciones son en gran parte causadas por la flora de la piel en el sitio donde se introduce el catéter y los microorganismos emigran por vía extraluminal hasta la punta del catéter.
    - Es poco común que se contamine el líquido que se administra.
    - Los microorganismos patógenos que con mayor frecuencia causan estas bacteremias son estafilococo coagulasa negativo, *S. aureus* (≥50% de las cepas resistentes a la meticilina), enterococo, bacilos gramnegativos hospitalarios y *Candida*.
  - La infección se sospecha con base en el aspecto del sitio donde se coloca el catéter, la presencia de fiebre o ambos, o bacteremia sin otro origen evidente. El diagnóstico se confirma aislando la misma bacteria del hemocultivo de sangre periférica y el cultivo semicuantitativo o cuantitativo de muestras obtenidas de la punta del catéter vascular.
  - Además de instituir el tratamiento antimicrobiano adecuado, es importante tomar en consideración el riesgo de endocarditis (que es relativamente elevado en los pacientes con bacteremia por *S. aureus*) y decidir si es necesario extraer el catéter, que a menudo se requiere para curar la infección.
    - La decisión de eliminar un catéter implantado por medios quirúrgicos debe basarse en la gravedad de la enfermedad del paciente, en la fuerza de las pruebas que demuestran que el dispositivo está infectado, la presencia de complicaciones locales o sistémicas, la valoración de patógenos específicos y la respuesta del paciente al tratamiento antimicrobiano, si el catéter se conserva al inicio.
    - Cuando se intenta "salvar" el catéter, se utiliza la técnica de sellar el catéter con una solución con antibiótico (permitiendo que una solución con antibiótico concentrado permanezca dentro de la luz del catéter además de administrar antibióticos por vía general).

PROBLEMAS EPIDEMIOLÓGICOS Y EMERGENTES

A pesar de que los brotes y microorganismos patógenos nuevos a menudo reciben gran atención por parte de la prensa, sólo corresponden a menos de 5% de las infecciones hospitalarias.

- Gripe (*influenza*): los componentes principales para contener la infección, vacunas del público en general y el personal sanitario, administración precoz de antivirales para contener los brotes y cumplimiento de la supervisión y las precauciones para evitar el contacto con las secreciones de los pacientes sintomáticos, han sido efectivos para contener la influenza, incluida la pandemia de 2009 por H1N1.
- *Diarrea hospitalaria:* en los últimos años se ha incrementado la frecuencia de diarrea relacionada con la atención sanitaria.
  - La frecuencia de las infecciones por *Clostridium difficile*, principalmente la cepa más virulenta BI/NAP1/027, está aumentando, esencialmente entre los ancianos. Algunos componen-

tes importantes para contener la infección son el uso sensato de antibióticos (en especial fluoroquinolonas); el mayor índice de sospecha en los pacientes con cuadros atípicos; el diagnóstico y tratamiento oportunos con implementación de precauciones en los contactos.
  - En los síndromes de diarrea con cultivo negativo se debe sospechar la posibilidad de un brote de infección por norovirus cuando predominan las náuseas y vómitos. En estos casos se refuerzan las precauciones de los contactos por medio de una mayor limpieza ambiental y la exclusión activa del personal y las visitas enfermas, que muchas veces representan los casos índice.
- *Varicela:* la diseminación hospitalaria de esta enfermedad se ha reducido gracias a la vacunación sistemática de los niños y los empleados con predisposición a padecer VZV.
  - En caso de contacto con el VZV, los pacientes con inmunodepresión o las embarazadas que tienen contacto con ellos deben recibir profilaxia con inmunoglobulina antivaricella zoster (VZIG).
  - Otra opción para las personas con predisposición es la vacuna contra varicela o la administración preventiva de aciclovir.
  - Los empleados con predisposición reciben un permiso para ausentarse durante ocho a 21 días (o 28 días cuando se administra VZIG).
- *Tuberculosis:* es necesario diagnosticar de inmediato y aislar los casos, utilizar habitaciones privadas con presión negativa y un desalojamiento de 100% y cuando menos seis a 12 cambios de aire por hora, además de un respirador N95 aprobado y pruebas cutáneas de seguimiento en el personal predispuesto y expuesto.
- *Infecciones por estreptococo del grupo A:* la presencia de uno o dos casos en el hospital, casi siempre asociados a heridas quirúrgicas y en presencia de un portador asintomático en el quirófano, obliga a realizar una investigación. Es importante prohibir a los profesionales sanitarios que transmiten al estreptococo del grupo A que vuelvan al entorno donde se atienden pacientes hasta comprobar la erradicación del microorganismo con antimicrobianos.
- *Micosis:* las renovaciones de los hospitales y el hecho de remover las superficies polvosas, provocan que las esporas micóticas se transporten por vía aérea. La vigilancia sistemática de los pacientes neutropénicos en busca de infecciones por hongos filamentosos (p. ej., *Aspergillus, Fusarium*) ayuda a establecer si existen peligros ambientales extensos.
- *Legionelosis:* cuando se detectan casos hospitalarios se deben cultivar muestras del ambiente (p. ej., del agua corriente); si la tipificación de las cepas aisladas tanto clínicas como ambientales revela una correlación se llevan a cabo las medidas de erradicación.
- *Infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos:* las piedras angulares de las medidas para contener la resistencia son vigilar de manera estrecha el laboratorio, llevar a cabo medidas estrictas para contener las infecciones y políticas agresivas para regular los antibióticos.
  - La tipificación molecular ayuda a distinguir al brote de una sola cepa aislada (donde se debe hacer hincapié en la higiene de las manos y una evaluación de las fuentes con las que se tiene contacto) de un brote policlonal (para el que se subraya la prudencia en el uso de antibióticos y los paquetes de intervenciones para dispositivos).
  - Los microorganismos preocupantes son *S. aureus* resistente a la meticilina, microorganismos gramnegativos que producen carbapenemasas, lactamasas β de amplio espectro, o ambas, cepas panrresistentes de *Acinetobacter* y enterococo resistente a la vancomicina.
- *Disposición ante el bioterrorismo:* las principales características son la educación, los sistemas efectivos para la comunicación tanto interna como externa y la capacidad para valorar el riesgo.



Para una revisión más detallada, véase Weinstein RA: Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, cap. 168, p. 911, en Harrison, *Principios de medicina interna* 19a ed.

79 Infecciones en el hospedador inmunodeprimido

El paciente inmunodeprimido tiene mayor riesgo de padecer infecciones por microorganismos patógenos tanto frecuentes como oportunistas.

INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER

En el cuadro 79-1 se enumeran las barreras normales contra las infecciones, cuya alteración permite la contaminación en los pacientes inmunodeprimidos y este fenómeno adquiere especial importancia en los pacientes con cáncer. La mortalidad por infecciones entre los pacientes con cáncer ha disminuido gracias a la estrategia creciente de aplicar tratamiento provisional con antibióticos empíricos de amplio espectro, de manera precoz; los antimicóticos empíricos en los pacientes neutropénicos quienes, después de cuatro a seis días de tratamiento antimicrobiano, permanecen febriles sin un cultivo positivo; y la administración de antibióticos en pacientes neutropénicos afebriles como profilaxia de amplio espectro contra las infecciones.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS POR APARATOS Y SISTEMAS

- *Infecciones cutáneas:* los pacientes con cáncer a menudo exhiben lesiones cutáneas de diversos tipos que muchas veces constituyen el primer signo de septicemia bacteriana o micótica, principalmente en aquéllos con neutropenia (individuos con <500 neutrófilos funcionales/μL).
  - *Celulitis*: casi siempre causada por *Streptococcus* del grupo A y *Staphylococcus aureus*. En los pacientes con neutropenia algunas veces es causada por microorganismos poco frecuentes (p. ej., *Escherichia coli, Pseudomonas,* hongos).
  - *Máculas o pápulas*: secundarias a bacterias (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa* que provoca ectima gangrenoso) u hongos (p. ej., *Candida*).
  - *Síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril:* por lo general se observa en pacientes con leucemia mieloide aguda con neutropenia y se manifiesta en forma de pápulas o nódulos de color rojizo o azulado que forman placas de bordes definidos; fiebre elevada; y velocidad de sedimentación globular elevada. Las lesiones cutáneas aparecen principalmente en la cara, cuello y brazos.
  - *Eritema multiforme con lesiones de la mucosa:* a menudo secundaria a una infección por el HSV y difiere del síndrome de Stevens-Johnson, que es producido por fármacos y tiene una distribución más amplia; ambas enfermedades son frecuentes en los pacientes con cáncer.
  - *Eritemas por fármacos:* los eritemas secundarios al uso de fármacos, principalmente las citocinas utilizadas en el tratamiento contra el cáncer, complican el diagnóstico diferencial de los eritemas en los pacientes con cáncer.
- *Infecciones relacionadas con el catéter*: las más frecuentes son las infecciones en el punto de salida, a menudo con eritema en el sitio de inserción.
  - Las infecciones producidas por el estafilococo coagulasa negativo a menudo se corrigen con tratamiento médico sin necesidad de extraer el catéter.
  - En las infecciones causadas por otros microorganismos, como *S. aureus, P. aeruginosa, Candida, Stenotrophomonas* o *Bacillus* casi siempre es necesario extraer el catéter.
  - Si se forma una estría roja sobre la porción SC de un catéter "tunelizado", se debe extraer el dispositivo para evitar celulitis extensa con necrosis del tejido.
- *Infecciones de la porción superior del aparato digestivo:* es frecuente la interrupción de las mucosas por la quimioterapia e infecciones.
  - La mucositis bucal es producida por estreptococo viridans y HSV.
  - También es frecuente la candidiasis bucal (moniliasis).
  - La esofagitis es producida por *Candida albicans* y HSV.
- *Infecciones de la porción inferior del aparato digestivo*: el desplazamiento de la flora intestinal a través del epitelio genera enfermedades graves.

CUADRO 79-1 Alteración de las barreras normales que predispone a padecer infecciones en el paciente con cáncer

Tipo de defensa	Lesión específica	Células que participan	Microorganismos	Cáncer vinculado	Enfermedad
Barrera física	Solución de continuidad en la piel	Células epiteliales de la piel	Estafilococos, estreptococos	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Celulitis, infección cutánea extensa
Vaciamiento de un depósito de líquido	Obstrucción de orificios: uréteres, conductos biliares, colon	Células epiteliales de la luz	Bacilos gramnegativos	Cáncer renal, ovárico, del árbol biliar y muchos cánceres metastásicos	Bacteremia rápida y abrumadora; infecciones de vías urinarias
Función linfática	Disección de ganglios	Ganglios linfáticos	Estafilococos, estreptococos	Cirugía del cáncer mamario	Celulitis
Eliminación esplénica de microorganismos	Esplenectomía	Células reticuloendoteliales esplénicas	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Babesia, Capnocytophaga canimorsus*	Enfermedad de Hodgkin, leucemia,	Septicemia rápida y abrumadora
Fagocitosis	Falta de granulocitos	Granulocitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, microorganismos intestinales, hongos	Leucemias mielocítica y linfocítica agudas, leucemia de células vellosas	Bacteremia
Inmunidad humoral	Falta de anticuerpos	Linfocitos B	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple	Infecciones por microorganismos encapsulados, sinusitis, neumonía
Inmunidad celular	Falta de linfocitos T	Linfocitos T y macrófagos	*Mycobacterium tuberculosis, Listeria,* virus de herpes, hongos, parásitos intracelulares	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma de linfocitos T	Infecciones por bacterias intracelulares, hongos, parásitos; reactivación de virus

- *Candidosis diseminada crónica:* es resultado de la diseminación del patógeno hacia los órganos (p. ej., hígado, bazo, riñones) durante la neutropenia en los pacientes con cánceres hematológicos y por lo general se manifiesta cuando la neutropenia desaparece. Estos pacientes exhiben fiebre que no responde a los antibióticos, dolor abdominal y fosfatasa alcalina elevada. Las biopsias revelan granulomas, levaduras o pseudohifas, pero el diagnóstico por lo general se establece con base en estudios radiográficos (CT o MRI). El tratamiento se dirige contra el microorganismo causal; casi siempre es producida por *C. albicans* pero algunas veces participan *C. tropicalis* u otras especies de *Candida*.
- *Tiflitis (colitis necrosante*): más frecuente en niños que en adultos y entre pacientes con leucemia mielocítica aguda o leucemia linfocítica aguda que en pacientes con otras variedades de cáncer. Estos individuos padecen fiebre, hipersensibilidad en el cuadrante inferior derecho y diarrea que con frecuencia es hemática. El diagnóstico se confirma demostrando la presencia de una pared cecal engrosada por medio de estudios imagenológicos. El tratamiento comprende antibióticos dirigidos contra la flora intestinal y cirugía (en caso de perforación).

• *Infecciones del SNC:* la predisposición de los pacientes a padecer infecciones específicas depende de la presencia de neutropenia prolongada, defectos de la inmunidad celular (p. ej., tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides, quimioterapia con citotóxicos) o defectos de la inmunidad humoral (p. ej., pacientes con leucemia linfocítica crónica, posoperados de esplenectomía o trasplante de médula ósea [BMT]).
  - *Meningitis:* contemple la posibilidad de *Cryptococcus* o *Listeria*, principalmente en pacientes con defectos de la inmunidad celular. También los pacientes con defectos de la inmunidad humoral tienden a padecer infecciones por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis.*
  - *Encefalitis:* los pacientes con defectos de la inmunidad celular son en especial propensos a padecer infecciones por el VZV, virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva), CMV, *Listeria*, HSV y herpes virus humano tipo 6.
  - *Tumores cerebrales:* por lo general se manifiestan en forma de cefalea con o sin fiebre o anomalías neurológicas. Los pacientes con neutropenia prolongada tienen mayor riesgo de padecer un absceso cerebral por *Aspergilus, Nocardia* o *Cryptococcus*. Los pacientes con defectos de la inmunidad celular tienen mayor riesgo de padecer infecciones por *Toxoplasma* y EBV (enfermedad linfoproliferativa). Para el diagnóstico definitivo muchas veces se necesita una biopsia.

• *Infecciones pulmonares*: la neumonía es difícil de diagnosticar en los pacientes con inmunodepresión puesto que muchos de los hallazgos convencionales (como esputo purulento, datos físicos sugestivos de consolidación en el tórax) dependen de la presencia de neutrófilos. Los patrones radiográficos de infiltración ayudan a reducir el diagnóstico diferencial.
  - *Infiltrado circunscrito:* considerar la posibilidad de neumonía bacteriana (incluida *Legionella* y micobacterias), hemorragia o embolia circunscrita y tumor.
  - *Infiltrado nodular:* considerar la posibilidad de micosis (p. ej., *Aspergilus, Mucor*), infección por *Nocardia* y tumor recurrente. En pacientes con infección por *Aspergilus*, la hemoptisis constituye un signo de mal pronóstico. Para el diagnóstico definitivo muchas veces se necesita una biopsia con observación directa.
  - *Infiltrados difusos:* contemplar la posibilidad de virus (en especial CMV), *Chlamydia, Pneumocystis, Toxoplasma* o micobacterias. Los virus que producen infecciones respiratorias altas en los hospedadores sanos (como virus de la gripe, virus sincicial respiratorio) provocan neumonitis letal en sujetos con inmunodepresión. Las causas no infecciosas comprenden neumonitis por radioterapia, insuficiencia cardiaca congestiva, hemorragia alveolar difusa (después de un trasplante de médula ósea) y lesión pulmonar farmacológica (p. ej., por bleomicina, alquilantes).

• *Infecciones renales y ureterales*: casi siempre acompañan a un tumor que provoca obstrucción.
  - *Candida* muestra predilección por los riñones, donde llega a través de vía hematógena o diseminación retrógrada desde la vejiga. La micosis persistente obliga a buscar una infección en el riñón (p. ej., bola fúngica).
  - Tanto el virus BK como el adenovirus pueden causar cistitis hemorrágica.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Neutropenia febril

Estrategia diagnóstico-terapéutica de pacientes con neutropenia febril La figura 79-1 presenta un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

- El régimen inicial se establece con base en la información del cultivo; los cultivos de superficie de la piel y las membranas mucosas pueden conducir a resultados engañosos.
- No se agregan antibióticos al régimen inicial a menos que exista una razón clínica o microbiológica. La administración de antibióticos adicionales por temor a una infección por

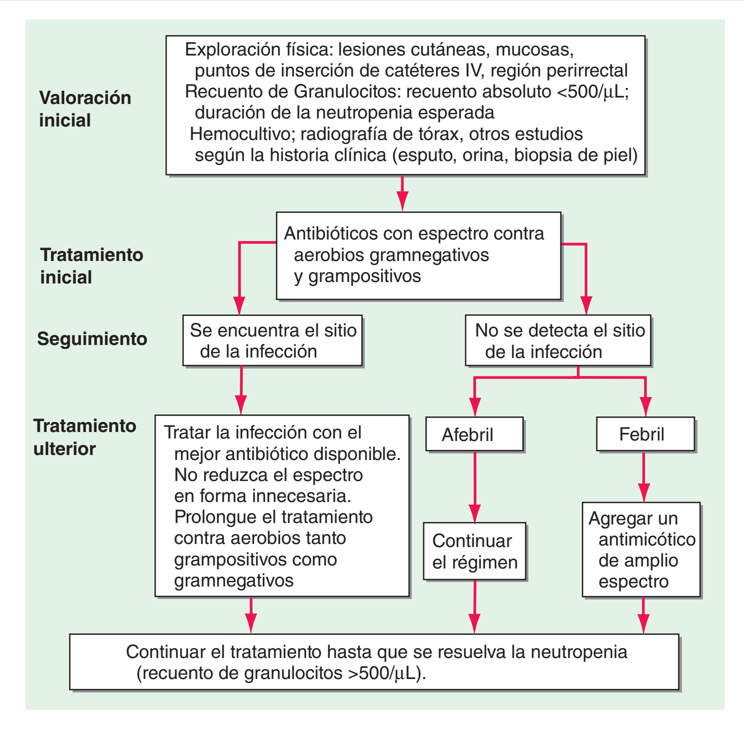


FIGURA 79-1 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con neutropenia febril. Para el tratamiento inicial de estos pacientes existen varias normas generales que son útiles: 1) los fármacos utilizados deben reflejar tanto la epidemiología como el patrón de resistencia antimicrobiana del hospital; 2) una sola cefalosporina de tercera generación constituye un régimen inicial adecuado en muchos hospitales (cuando el patrón de resistencia justifica su aplicación); 3) la mayor parte de los regímenes está diseñado para pacientes que no han recibido antibióticos profilácticos previamente. La aparición de fiebre en un paciente que recibe antibióticos repercute en la elección del tratamiento ulterior (que debe abarcar tanto microorganismos resistentes como microorganismos conocidos como causa de infección en los pacientes que reciben los antibióticos que ya se han administrado); 4) los estudios clínicos con asignación al azar indican que es seguro utilizar regímenes a base de antibióticos orales para el tratamiento de los pacientes con "riesgo reducido" con fiebre y neutropenia. En el paciente ambulatorio que seguramente permanecerá neutropénico por al menos 10 días y que no tiene otros problemas médicos simultáneos (como hipotensión, insuficiencia pulmonar o dolor abdominal) se clasifican dentro del grupo de bajo riesgo y reciben un régimen oral de antibióticos de amplio espectro.

bacterias gramnegativas (p. ej., "doble cobertura", o efecto sinérgico de los aminoglucósidos a los β lactámicos) no aumenta la eficacia (pero si los efectos secundarios) incluso en infecciones por *P. aeruginosa*.

- En el tratamiento antimicótico empírico, el desoxicolato de anfotericina B se está sustituyendo por presentaciones liposomales de anfotericina B, azoles nuevos (voriconazol o posaconazol) y equinocandinas (caspofungina). Las equinocandinas son útiles contra las infecciones por *Candida* resistente a azoles.
- En relación con los antivirales, la experiencia clínica es más extensa con aciclovir contra las infecciones por el HSV y VZV. Los fármacos más nuevos (como cidofovir, foscarnet) con un espectro más amplio han resaltado la importancia del tratamiento de las infecciones virales.
  - Los antibióticos profilácticos (como fluoroquinolonas) en pacientes en quienes se espera neutropenia prolongada o antimicóticos (p. ej., fluconazol) en pacientes con un trasplante de células madre hematopoyéticas ayuda a prevenir las infecciones. La profilaxia contra *Pneumocystis* es fundamental en sujetos con leucemia linfocítica aguda y en los que reciben un régimen que contiene glucocorticoides.

INFECCIONES EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES

Durante la valoración de una infección en un receptor de un trasplante es importante considerar diversos microorganismos infecciosos que alberga el órgano del donante y el régimen de fármacos inmunodepresores en el receptor, que incrementan su predisposición a padecer infecciones latentes (entre otras).

- La valoración del donante antes del trasplante comprende una evaluación serológica detallada en busca de virus patógenos (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, HIV y virus de hepatitis A, B y C) y micobacterias; el resto de la valoración depende de la anamnesis del donante, incluida su alimentación, contactos y viajes.
- La valoración del receptor antes del trasplante por lo general es más completa que la del donante y abarca la búsqueda de virus respiratorios y microorganismos patógenos en el aparato digestivo. En vista de los efectos que tiene la enfermedad crónica de fondo y la quimioterapia, los resultados serológicos del receptor no siempre son confiables.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (HSCT)

- *Patogenia*: el fenómeno de mieloablación que comprende el HSCT tiene como resultado la ausencia completa de células inmunitarias tanto naturales como de adaptación. Este estado transitorio de insuficiencia inmunológica completa y la reconstitución que le sigue, facilitan excesivamente las infecciones en el hospedador.
- *Etiología:* la mayor parte de las infecciones aparece durante un marco de tiempo predecible después del HSCT (cuadro 79-2).
  - *Infecciones bacterianas:* las complicaciones infecciosas de la neutropenia predominan durante el primer mes. En algunos hospitales se administran antibióticos profilácticos (p. ej., quinolonas) que reducen el riesgo de padecer bacteremia por gramnegativos, pero aumenta el riesgo de colitis por *Clostridium difficile*.
    - En los primeros días, después de HSCT, la causa de la mayor parte de las infecciones es la flora de la piel y el intestino (p. ej., *S. aureus,* estafilocococo coagulasa negativa, *E. coli*) y luego predominan los microorganismos patógenos hospitalarios y las bacterias filamentosas (p. ej., enterococo resistente a la vancomicina, *Acinetobacter*, bacterias gram-negativas resistentes a antibióticos y *Nocardia* spp.).
    - En el periodo tardío postrasplante (>6 meses después de la reconstitución), se presenta bacteremia a causa de organismos encapsulados, en especial en pacientes que carecen del bazo o hipogammaglobulinémicos.
  - *Micosis:* las micosis son cada vez más frecuentes después de la primera semana del HSCT, principalmente entre los pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro. Son más fre-

CUADRO 79-2 Infecciones frecuentes después del trasplante de células madre hematopoyéticas

Sitio de la infección	Periodo después del trasplante		
	Temprano (<1 mes)	**Intermedio (1-4 meses)**	**Tardío (>6 meses)**
Diseminada	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas)	*Candida*, *Aspergillus*, EBV	Bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*)
Piel y mucosas	HSV	HHV-6	VZV, HPV (verrugas)
Pulmones	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas), *Candida*, *Aspergillus*, otras levaduras, HSV	CMV, virus respiratorios estacionales, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*	*Pneumocystis, Nocardia, S. pneumoniae*
Aparato digestivo	*Clostridium difficile*	CMV, adenovirus, *Bradyrhizobium entérica* (células de la sangre del cordón umbilical)	EBV, CMV, *B. entérica* (células de la sangre del cordón umbilical)
Riñón		Virus BK, adenovirus	
Cerebro		HHV-6, *Toxoplasma*	*Toxoplasma,* virus JC (raro)
Médula ósea		CMV, HHV-6	CMV, HHV-6

Abreviaturas: HHV-6, virus de herpes humano tipo 6, HPV, virus del papiloma humano.

cuentes las infecciones por especies de *Candida* pero los hongos resistentes (p. ej., *Aspergillus, Fusarium*) han ido en aumento por el uso cada vez mayor de fluconazol profiláctico.

- El tratamiento prolongado con glucocorticoides u otros inmunodepresores aumenta el riesgo de infección por *Candida* o *Aspergillus* y de reactivación de hongos endémicos incluso una vez que se corrige la neutropenia.
- Se recomienda administrar profilaxia de mantenimiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 160/800 mg/día iniciando un mes después del injerto y prolongándolo cuando menos durante un año) para evitar neumonía por *Pneumocystis jirovecii*).

– *Parasitosis:* la profilaxia con TMP-SMX también protege contra la toxoplasmosis y las infecciones tardías producidas por ciertas bacterias como *Nocardia, Leisteria monocytogenes, S. pneumoniae* y *H. influenzae.*

- En pacientes que reciben un HSCT cada vez se observan más reactivaciones de parasitosis que suelen observarse en determinados ambientes (p. ej., por *Strongyloides, Leishmania, Giardia, Cryptosporidium*) gracias a los viajes internacionales crecientes.

– *Infecciones virales:* el aciclovir o valaciclovir profiláctico en los pacientes seropositivos para el HSV reduce la frecuencia de mucositis y evita la neumonía y otras manifestaciones del HSV.

- El herpes zoster casi siempre se manifiesta varios meses después del HSCT y se trata fácilmente con aciclovir.
- El herpesvirus humano tipo 6 retrasa la implantación de monocitos y plaquetas y se vincula con encefalitis o neumonitis; no se ha estudiado bien la eficacia del tratamiento antiviral.
- La infección por el CMV (p. ej., neumonía intersticial, supresión de médula ósea, colitis y fracaso del injerto) casi siempre se manifiesta 30 a 90 días después del HSCT. La variedad más grave predomina entre los receptores de trasplante alógeno y suele acompañarse de injerto contra hospedador, donde la neumonía constituye la causa principal de la muerte.

El tratamiento preventivo (institución de antivirales sólo después de detectarse CMV en sangre) ha sustituido al tratamiento profiláctico (tratamiento de todos los receptores de trasplantes cuando se obtiene un resultado seropositivo en el receptor o el donante) por los efectos secundarios del ganciclovir.

- También es posible observar enfermedad linfoproliferativa por el EBV e infecciones por virus respiratorios (p. ej., virus sincicial respiratorio, virus de parainfluenza, metapneumovirus, virus de gripe, adenovirus). Asimismo se ha observado el virus BK (poliomavirus) en la orina de los pacientes luego de un HSCT y algunas veces causa cistitis hemorrágica.

TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

- *Patogenia:* después del trasplante de un órgano sólido, los pacientes no sufren una fase de neutropenia como la que se observa después de un HSCT. Por tanto, las infecciones en ambos grupos difieren. Sin embargo, los receptores de un trasplante de un órgano sólido siguen inmunodeprimidos por periodos más prolongados por las sustancias que deterioran de manera crónica la inmunidad que confieren los linfocitos T. Además, el desequilibrio HLA persistente entre las células inmunitarias del receptor (p. ej., linfocitos T efectores) y el órgano del donante (aloinjerto) aumenta en forma constante el riesgo infeccioso del órgano.
- *Etiología*: al igual que en el HSCT, el riesgo infeccioso depende del intervalo transcurrido a partir del trasplante.
  - *Infecciones tempranas (<1 mes):* tales infecciones casi siempre son causadas por microorganismos extracelulares, que se originan en la herida quirúrgica o en los sitios de anastomosis.
  - *Infecciones intermedias (1 a 6 meses):* se manifiestan las consecuencias de la inmunidad celular suprimida y las infecciones surgen como resultado de la adquisición (o reactivación) de virus, micobacterias, hongos endémicos y parásitos.
    - El CMV provoca una infección generalizada o circunscrita al órgano trasplantado; este último caso aumenta el riesgo de rechazo del órgano, por lo que requiere inmunodepresión inmediata que, a su vez, incrementa la multiplicación del CMV.
    - Para interrumpir este ciclo es fundamental el diagnóstico, tratamiento y profilaxia contra la infección por CMV.
  - *Infecciones tardías (>6 meses)*: las infecciones durante este periodo son similares a las de los pacientes con una inmunidad deficiente crónica de linfocitos T (p. ej., *Listeria, Nocardia, Rhodococcus*, micobacterias, diversos hongos y otros microorganismos intracelulares).
    - La enfermedad linfoproliferativa por el EBV es más común en pacientes que reciben un trasplante de corazón o pulmón (al igual que los regímenes inmunodepresores más intensos); en estos casos se debe reducir o suspender la inmunodepresión, siempre que sea posible, contemplando la posibilidad de administrar tratamiento con anticuerpos anti-linfocitos B.
    - Por lo general se recomienda administrar profilaxia contra neumonía por *Pneumocystis* durante al menos 1 año en todos los receptores de trasplantes de órganos sólidos.
    - La frecuencia de tuberculosis en los primeros 12 meses luego del trasplante de un órgano sólido es mayor que después de un trasplante de células germinativas hepatopoyéticas y refleja la frecuencia de tuberculosis en la población local.
- *Cuestiones específicas:* si bien la información anterior por lo general es válida para todos los trasplantes de órganos, existen algunas consideraciones que son específicas para ciertos órganos.
  - *Trasplante de riñón:* la profilaxia con TMP-SMX los primeros 4 a 6 meses reduce la frecuencia de infecciones tempranas e intermedias, principalmente de infecciones urinarias por alteraciones anatómicas generadas en la cirugía. El microorganismo patógeno que predomina durante el periodo intermedio es el CMV; la infección se manifiesta en 50% de los receptores de un trasplante de riñón y se manifiesta con fiebre uno a cuatro meses después del trasplante, por lo que en muchos hospitales se administra profilaxia con valganciclovir en pacientes de alto riesgo. La viruria y viremia por virus BK, que se diagnostica como una enfermedad de inicio tardío, se acompaña de estenosis ureterales, nefropatía, vasculopatía que obliga a reducir la inmunodepresión para disminuir el índice de fracaso del injerto.
  - *Trasplante de corazón:* la mediastinitis, por lo general causada por flora cutánea típica y rara vez producida por *Mycoplasma hominis*, constituye una complicación temprana del tras-

plante de corazón. La frecuencia global de toxoplasmosis (infección intermedia) es tan elevada en pacientes que reciben un trasplante de corazón que es necesario realizar una detección serológica y administrar cierta profilaxia (p. ej., TMP-SMX).

– *Trasplante de pulmón:* los pacientes que reciben trasplante de pulmón tienen mayor predisposición a padecer neumonía y mediastinitis durante el periodo temprano. La frecuencia elevada de infección por el CMV (75 a 100% cuando el donante o el receptor son seropositivos) indica la importancia de la profilaxia antiviral; cuando se suspende la profilaxia se puede observar infección tardía pero por lo general el paciente la puede manejar mejor puesto que se encuentra menos inmunodeprimido.
– *Trasplante de hígado:* dos complicaciones tempranas frecuentes son los abscesos bacterianos y la peritonitis y a menudo son secundarios a una filtración biliar. Los pacientes que reciben un trasplante de hígado tienen mayor frecuencia de micosis correlacionada por la administración preoperatoria de glucocorticoides, el uso prolongado de antimicrobianos y el grado elevado de inmunosupresión. Las hepatitis B y C son un problema; si bien la inmunoglobulina anti-hepatitis B y la profilaxia con antivirales son activos contra el virus de hepatitis B, y resultan eficaces para prevenir la reinfección por este virus, todos los pacientes con hepatitis C sufren reinfección.

VACUNAS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Las recomendaciones sobre las vacunas para los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, sujetos con enfermedad de Hodgkin y receptores de trasplantes de células germinativas hematopoyéticas se muestran en el **cuadro 79-3**. En los receptores de trasplantes de órganos sólidos es importante administrar las vacunas y refuerzos habituales antes de la inmunodepresión. Los pacientes con inmunodepresión prolongada deben recibir la vacuna antineumocócica cada 5 años pero ninguna vacuna a base de virus vivos.

CUADRO 79-3 Vacunación de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia[a]

	Aplicación en pacientes indicados		
Vacuna	**Quimioterapia intensiva**	**Enfermedad de Hodgkin**	**HSCT**
Difteria-tétanos[b]	Series primarias y refuerzos conforme sea necesario	Sin recomendaciones especiales	3 dosis administradas 6-12 meses después del trasplante
Poliomielitis[c]	Serie primaria completa y refuerzos	Sin recomendaciones especiales	3 dosis administradas 6-12 meses después del trasplante
Conjugado contra *Haemophilus influenzae* tipo b	Serie primaria y refuerzos para niños	Dosis única para adultos	3 dosis administradas 6-12 meses después del trasplante (a intervalos de 1 mes)
Virus del papiloma humano	Está aprobada la vacuna tetravalente para varones y mujeres entre los nueve y los 26 años de edad. Véase el sitio web del CDC (*www.cdc.gov.vaccines*) para recomendaciones actualizadas.	Está aprobada la vacuna tetravalente para varones y mujeres entre los nueve y los 26 años de edad. Véase el sitio web del CDC (*www.cdc.gov.vaccines*) para recomendaciones actualizadas.	Está aprobada la vacuna tetravalente para varones y mujeres entre los nueve y los 26 años de edad. Véase el sitio web del CDC (*www.cdc.gov.vaccines*) para recomendaciones actualizadas.

(*continúa*)

CUADRO 79-3 Vacunación de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia[a] (*Continuación*)

Vacuna	Aplicación en pacientes indicados		
	Quimioterapia intensiva	**Enfermedad de Hodgkin**	**HSCT**
Hepatitis A	Igual que en las personas sanas según su ocupación y estilo de vida	Igual que en personas sanas según su ocupación y estilo de vida	Igual que en personas sanas según su ocupación y estilo de vida
Hepatitis B	Igual que para las personas sanas	Igual que en personas sanas según su ocupación y estilo de vida	3 dosis administradas 6-12 meses después del trasplante
PCV13 PPSV23[d]	Si es posible, terminar la serie antes de la quimioterapia	Los pacientes con esplenectomía deben recibir PPSV23.	Tres dosis de PCV13, comenzando 3-6 meses después del trasplante, seguidas por una dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después. Se puede administrar una segunda dosis de PPSV23 cinco años después.
Vacuna tetravalente meningocócica[e]	Se administra en pacientes con esplenectomía y en aquéllos que habitan en áreas endémicas, incluidos los estudiantes universitarios que viven en dormitorios	Se debe administrar en pacientes con esplenectomía y pacientes que habitan en áreas endémicas, incluidos los estudiantes universitarios que viven en dormitorios. Se puede administrar una dosis adicional 5 años después.	Se debe administrar en pacientes con esplenectomía y pacientes que habitan en áreas endémicas, incluidos los estudiantes universitarios que viven en dormitorios. Se puede administrar una dosis adicional 5 años después.
Gripe (influenza)	Vacunación estacional	Vacunación estacional	Vacunación estacional (Se recomienda una dosis estacional y se puede administrar a los 4 meses después del trasplante; si se administra antes de los 6 meses después del trasplante, se recomienda una dosis adicional.
Sarampión/parotiditis/rubeola	Contraindicada	Contraindicada durante la quimioterapia	Después de 24 meses en pacientes sin enfermedad de injerto contra hospedador

(*continúa*)

CUADRO 79-3 Vacunación de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia[a] (*Continuación*)

	Aplicación en pacientes indicados		
Vacuna	**Quimioterapia intensiva**	**Enfermedad de Hodgkin**	**HSCT**
Virus de varicela zoster[f]	Contraindicada[g]	Contraindicada	Contraindicada (El CDC recomienda su uso sólo después de la reevaloración de cada caso.)

[a] Las últimas recomendaciones del *Advisory Committee on Inmunization Practices* y las normas de los CDC se encuentran en *http://www.cdc.gov/vaccines.*
[b] Para los adultos se recomienda una dosis única de la vacuna de tétanos-difteria y tosferina acelular (TDaP), seguida por una dosis de refuerzo de tétanos-difteria (Td) cada 10 años.
[c] La vacuna de virus vivos está contraindicada; se debe utilizar vacuna de virus inactivados.
[d] Para prevenir la enfermedad neumocócica se usan dos tipos de vacunas. La vacuna conjugada activa contra 13 serotipos (vacuna conjugada neumocócica 13 valente, o PCV13) se administra actualmente en tres dosis separadas a todos los niños. Una vacuna a base de polisacárido activa contra 23 serotipos (vacuna polisacárida neumocócica 23 valente, o PPSV23) induce títulos de anticuerpos más bajos que los alcanzados con la vacuna conjugada, y la inmunidad puede desvanecerse con más rapidez. Debido a que la quimioterapia que se administra a los receptores de HSCT, elimina la memoria inmune, se recomienda la revacunación para todos estos pacientes. La vacunación es mucho más eficaz una vez que se ha alcanzado la reconstitución inmunitaria; sin embargo, debido a la necesidad de prevenir enfermedades severas, la vacuna neumocócica se debe administrar 6-12 meses después del trasplante en la mayoría de los casos. Como la vacuna PPSV23 incluye serotipos que no están presentes en la vacuna PCV13, los receptores de HSCT deben recibir una dosis de PPSV23 al menos 8 semanas después de la última dosis de PCV13. Aunque los títulos de anticuerpos de la vacuna PPSV23 claramente decaen, la experiencia con dosis múltiples de PPSV es limitada, lo mismo que la información sobre seguridad, toxicidad, o eficacia de tal régimen de administración. Por esta razón, actualmente los CDC recomiendan la administración de una dosis adicional de PPSV23 al menos 5 años después de la última dosis a pacientes inmunodeprimidos, que incluye a receptores de trasplantes así como a pacientes con enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, linfoma o cánceres generalizados. Además de esta dosis adicional única, dosis adicionales no se recomiendan en este momento.
[e] La vacuna conjugada meningocócica MenACWY se recomienda para adultos ≤55 años de edad y la vacuna de polisacárido meningocócico (MPSV4) para los ≥56 años de edad.
[f] Incluye tanto la vacuna contra varicela para niños como la vacuna contra zoster para adultos.
[g] Comuníquese con el fabricante para obtener más información sobre su aplicación en niños con leucemia linfocítica aguda.
Abreviaturas: CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*; HPV, virus del papiloma humano; PCV, vacuna conjugada neumocócica; PPSV, vacuna polisacárida neumocócica, HSCT, Trasplante de células madre hematopoyéticas.



Para una revisión más detallada, véase Finberg RW: Infecciones en los pacientes con cáncer, cap. 104, p. 484; y Finberg RW, Fingeroth J: Infecciones en receptores de trasplante, cap. 169 p. 919, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

80 Endocarditis infecciosa

La endocarditis *aguda* es una enfermedad febril que lesiona rápidamente las estructuras cardiacas, se extiende hasta otros puntos extracardiacos por vía hematógena y es letal en unas cuantas semanas. La endocarditis *subaguda* evoluciona en forma insidiosa, rara vez se disemina y avanza de manera gradual a menos que se complique con un acontecimiento embólico o un aneurisma micótico roto.

- *Epidemiología*: en países desarrollados, la frecuencia de endocarditis varía de 4.0 a 7.0 casos por 100 000 habitantes por año y la frecuencia es mayor entre ancianos.
  - Algunos factores predisponentes son las cardiopatías congénitas, consumo de drogas ilícitas por vía IV, valvulopatía degenerativa y dispositivos intracardiacos.
  - En los países subdesarrollados, la cardiopatía reumática crónica constituye un factor de riesgo.
  - De los casos de endocarditis, entre 16 y 30% se ubica en prótesis valvulares y el riesgo es mayor en los primeros seis a 12 meses después de la sustitución valvular.
- *Etiología y microbiología*: en vista de sus distintas vías de entrada, los microorganismos causales varían entre los diversos tipos clínicos de endocarditis.
  - En la endocarditis de válvulas naturales (NVE), el estreptococo viridans, estafilococo, microorganismos HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*) penetran en el torrente sanguíneo desde la boca, piel y vías respiratorias superiores. *Strepcococcus gallolyticus* subespecies *gallolyticus* (antiguamente *S. bovis* biotipo 1) se origina a partir del intestino y acompaña a los pólipos o cáncer de colon.
  - La NVE nosocomial, a menudo es causada por *Staphylococcus aureus,* estafilococo coagulasa negativa (CoNS) y enterococos y su inicio puede ser tanto hospitalario (55%) como extrahospitalario (45%) en pacientes que han tenido contacto extenso con hospitales en los 90 días previos.
  - La endocarditis de las prótesis valvulares (PVE) que se manifiesta en los primeros dos meses después de una cirugía, es secundaria a contaminación transoperatoria o una complicación posoperatoria por bacterias y típicamente es producida por CoNS, *S. aureus,* bacilos gramnegativos facultativos, difteroides u hongos. Los casos que empiezan más de un año después de la cirugía valvular son producidos por los mismos microorganismos que causan la NVE extrahospitalaria. La PVE por CoNS que se manifiesta dos a 12 meses después de la cirugía a menudo constituye una infección hospitalaria de inicio tardío.
  - La endocarditis asociada con el dispositivo cardiovascular electrónico implantable (CIED) implica al propio dispositivo o el endotelio en los sitios de contacto con el dispositivo en ocasiones con infección concurrente de la válvula mitral o aórtica. Un tercio de los casos de endocarditis por CIED se presenta dentro de los tres meses siguientes a la implantación o manipulación del dispositivo, un tercio entre los cuatro a 12 meses, y un tercio más, después de >1 año. En la mayoría de los casos *S. aureus* y CoNS (por lo general cepas resistentes a la meticilina) son los microorganismos causantes.
  - La endocarditis, principalmente de la válvula tricúspide, en los toxicómanos que utilizan drogas intravenosas, por lo general es producida por *S. aureus* (a menudo una cepa resistente a la meticilina). Las infecciones de las válvulas del lado izquierdo entre los toxicómanos que utilizan drogas IV, son causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida, Bacillus, Lactobacillus* y *Corynebacterium* spp., además de las causas habituales de endocarditis.
  - Entre 5 y 15% de los casos de endocarditis tiene un resultado negativo en el cultivo y entre 33 y 50% de estos casos son secundarios al contacto previo con antibióticos. Los demás casos con cultivo negativo representan una infección por microorganismos de crecimiento lento como las bacterias con variantes nutricionales *Granulicatella* y *Abiotrophia* spp., microorganismos HACEK, *Coxiella burnettii, Brucella* spp., y *Tropheryma whipplei*.
- *Patogenia*: la lesión endotelial permite la infección directa por microorganismos patógenos más virulentos (*S. aureus*) o la formación de un trombo de plaquetas-fibrina no infectado [llamada *endocarditis trombótica no bacteriana* (NBTE)] que muchas veces se infecta durante la bactere-

mia transitoria. La NBTE se origina cuando existen problemas cardiacos (como insuficiencia mitral, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica), un estado hipercoagulable (que genera la endocarditis marántica, que consiste de vegetaciones no infectadas) y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Después de entrar en el torrente sanguíneo, los microorganismos se adhieren al endotelio o los puntos de NBTE a través de moléculas de adhesina. Las manifestaciones clínicas de la endocarditis son secundarias a la producción de citocinas, la lesión de las estructuras intracardiacas, la embolización de fragmentos de vegetaciones, la infección hematógena de ciertos puntos durante la bacteremia y el daño hístico por el depósito de complejos inmunitarios.

- *Manifestaciones clínicas*: el síndrome clínico es variable y abarca una gama de datos clínicos entre el cuadro agudo y el subagudo. La evolución de la enfermedad depende en gran parte del microorganismo causal: *S. aureus,* estreptococo β hemolítico, neumococo y *Staphylococcus lugdunensis* por lo general se manifiestan en forma repentina, mientras que el *Streptococcus viridans*, enterococo, CoNS (distintos de *S. lugdunensis*) y los microorganismos del grupo HACEK se manifiestan de manera subaguda.
  - *Síntomas generales:* casi siempre son inespecíficos y comprenden fiebre, escalosfríos, pérdida de peso, mialgias o artralgias.
  - *Manifestaciones cardiacas:* soplos cardiacos, en especial soplos por insuficiencia valvular nuevos o más acentuados que se escuchan en 85% de los pacientes con NVE aguda.
    - En 30 a 40% de los pacientes aparece insuficiencia cardiaca congestiva, por lo general secundaria a disfunción valvular.
    - La extensión de la infección provoca la formación de abscesos perivalvulares, que a su vez causan fístulas intracardiacas. Algunos abscesos erosionan desde la raíz de la aorta hasta el tabique interventricular e interrumpen el sistema de la conducción o bien excavan a través del epicardio y provocan pericarditis.
  - *Manifestaciones no cardiacas:* en 50% de los pacientes se detectan embolias arteriales, de las cuales la mitad precede al diagnóstico de endocarditis y la extensión hematógena focal de la infección se manifiesta principalmente en la piel, bazo, riñones, huesos y meninges.
    - El riesgo de embolización aumenta con la endocarditis por *S. aureus*, la presencia de vegetaciones con diámetro >10 mm y en la infección de la válvula mitral (en especial la valva anterior).
    - Entre 15 y 35% de los casos se complica con embolias cerebrovasculares que se manifiestan en forma de apoplejía o encefalopatía y 50% de estos casos preceden el diagnóstico de endocarditis.
      - La frecuencia de apoplejía disminuye de manera espectacular con el uso de antibióticos y no se correlaciona con los cambios en el tamaño de la vegetación; hasta un 3% de las apoplejías ocurren una semana después de un tratamiento eficaz, pero estos sucesos embólicos tardíos no constituyen específicamente, evidencia de falla en el tratamiento antimicrobiano.
      - Otras complicaciones neurológicas son meningitis aséptica o purulenta, hemorragia intracraneal por la rotura de un aneurisma micótico (dilataciones focales de las arterias en los puntos de la pared arterial que han sido debilitados por la infección o donde se han alojado émbolos sépticos) o infartos hemorrágicos, convulsiones y microabscesos (principalmente con *S. aureus*).
    - El depósito de complejos inmunitarios en la membrana basal glomerular provoca glomerulonefritis y disfunción renal, que mejora con la antibioticoterapia.
    - Las manifestaciones periféricas no supurativas de la endocarditis subaguda (p. ej., lesiones de Janeway, manchas de Roth) se deben a la duración de la infección y en la actualidad son raras gracias al diagnóstico y tratamiento oportunos.
  - *Manifestaciones de los factores predisponentes específicos:* ciertos factores de fondo modifican los signos y síntomas con que se manifiesta la enfermedad.
    - *Usuarios de drogas intravenosas:* casi 50% de los casos de endocarditis en los usuarios de drogas intravenosas se limitan a la válvula tricúspide y se manifiestan en forma de fiebre, soplo leve o ausente y embolia pulmonar séptica (que se manifiesta como tos, dolor pleurítico, infiltrados pulmonares nodulares y ocasionalmente pioneumotórax) y la ausencia de manifestaciones periféricas. Los pacientes con una infección en las cavidades izquierdas del corazón exhiben las características clínicas típicas de endocarditis.

- *Endocarditis nosocomial:* las manifestaciones son típicas en ausencia de un dispositivo intracardiaco. La endocarditis por un marcapasos transvenoso o un desfibrilador implantado muchas veces se acompañan de infección en el sitio del generador y tiene como resultado fiebre, un soplo mínimo y síntomas pulmonares por embolias sépticas.
- *PVE:* en casos de endocarditis que aparece en los 60 días después de una cirugía valvular, muchas veces los síntomas típicos son enmascarados por las enfermedades que acompañan a la cirugía reciente. La infección paravalvular es frecuente en la PVE y tiene como resultado dehiscencia valvular parcial, soplos por insuficiencia valvular, insuficiencia cardiaca congestiva o interrupción del sistema de la conducción.

- *Diagnóstico*: el diagnóstico de endocarditis infecciosa se establece en forma definitiva sólo durante el examen histológico y microbiológico de las vegetaciones.
  - Los criterios modificados de Duke (cuadro 80-1) constituyen un esquema de diagnóstico altamente sensible y específico que subraya la participación de la bacteremia y los hallazgos ecocardiográficos.
    - Para el diagnóstico clínico de endocarditis definitiva es necesario contar con dos criterios mayores, un mayor con tres menores o cinco menores.
    - Para el diagnóstico de posible endocarditis es necesario contar con un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores.
  - Para los pacientes que no han recibido antibióticos es necesario obtener dos grupos de tres frascos para hemocultivo (a intervalos mínimos de 2 h) de distintos puntos durante las primeras 24 h. Cuando el resultado del cultivo es negativo luego de 48 a 72 h, se obtienen dos o tres cultivos más.
  - La serología es útil para demostrar la presencia de *Brucella, Bartonella, Legionella, Chlamydia psittaci* o *C. burnettii* en la endocarditis. También es útil el examen histológico, por cultivo, por técnicas de anticuerpos fluorescentes directos, acompañados o no por PCR de la vegetación para identificar al microorganismo causal en ausencia de un hemocultivo positivo.
  - Para confirmar el diagnóstico, se verifica el tamaño de las vegetaciones, detectan complicaciones intracardiacas y se valora la función cardiaca; es necesario realizar ecocardiografía.
    - La ecocardiografía transtorácica (TTE) no detecta vegetaciones <2 mm y no es adecuada para valorar prótesis valvulares o detectar complicaciones intracardiacas y resulta inadecuada técnicamente en 20% de los pacientes debido a la presencia de enfisema o hábito corporal; sin embargo, se utiliza cuando la probabilidad de endocarditis es reducida, antes de empezar las pruebas.
    - La TEE permite detectar vegetaciones en más de 90% de los casos de endocarditis definitiva y es el mejor método para valorar las prótesis valvulares y detectar abscesos, perforación valvular o fístulas intracardiacas.
    - Cuando es probable la posibilidad de endocarditis, la TEE negativa no excluye el diagnóstico pero se debe repetir 7 a 10 días después.
    - Se recomienda una ecocardiografía de rutina en pacientes que presentan bacteremia por *S. aureus*.

TRATAMIENTO ENDOCARDITIS

ANTIBIOTICOTERAPIA

- El tratamiento antimicrobiano debe ser bactericida y prolongado. Véase el cuadro 80-2 para los regímenes específicos para cada microorganismo.
  - Los hemocultivos se repiten hasta que son estériles y los resultados se verifican cuando la fiebre recrudece y entre cuatro y seis semanas después del tratamiento para comprobar la curación.
  - Si el paciente permanece febril por siete días no obstante los antimicrobianos, se debe valorar en busca de absceso paravalvular o extracardiaco.
- Los pacientes con endocarditis aguda necesitan tratamiento antimicrobiano tan pronto como se obtienen las tres muestras para hemocultivo, pero en pacientes con endocarditis subaguda que se encuentran estables desde el punto de vista clínico los antibióticos se difieren hasta establecer el diagnóstico.

CUADRO 80-1 Criterios de Duke modificados para el diagnóstico clínico de endocarditis infecciosa[a]

Criterios mayores

1. Hemocultivo positivo

Microorganismo típico de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados

Estreptococo viridans, *Streptococcus gallolyticus*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus o*

Enterococo extrahospitalario en ausencia de un foco primario,

o

Hemocultivo persistente, que se define como la obtención de un microorganismo que concuerda con endocarditis infecciosa a partir de:

Hemocultivos obtenidos con diferencia mayor de 12 h; *o*

Los tres cultivos o la mayor parte de cuatro o más hemocultivos obteniendo el primero y el último cuando menos con 1 h de diferencia;

o

Hemocultivo aislado positivo para *Coxiella burnetii* o concentración de anticuerpos IgG de la fase I > 1:800

2. Evidencia de daño miocárdico

Ecocardiografía positiva[b]

Tumor intracardiaco oscilante en una válvula o en las estructuras de soporte o en el trayecto de los chorros de regurgitación o en el material implantado, en ausencia de otra explicación anatómica, *o*

Absceso, *o*

Dehiscencia parcial nueva o prótesis valvular,

o

Insuficiencia valvular de nueva aparición (no basta el aumento o el cambio del soplo preexistente)

Criterios menores

1. Predisposición: lesión cardiaca predisponente[c] o uso de drogas intravenosas
2. Fiebre ≥38°C (≥100.4°F)
3. Fenómenos vasculares: embolias arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoider
5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no satisface ninguno de los criterios mayores antes mencionados[d] ni evidencia serológica de infección activa por el microorganismo que concuerda con endocarditis infecciosa

[a] La endocarditis definitiva se define por la documentación de dos criterios mayores; de uno mayor y tres menores; o de cinco criterios menores. Véase el texto para mayores detalles.
[b] Se recomienda realizar una ecocardiografía transesofágica para valorar la posible endocarditis de una prótesis valvular o una endocarditis complicada.
[c] Enfermedad valvular con estenosis o soplo, presencia de válvula prostética, enfermedad cardiaca congénita incluyendo trastornos corregidos o parcialmente corregidos (excepto comunicación interauricular, reparación de la comunicación interventricular o cierre del conducto arterioso permeable), endocarditis previa o cardiomiopatía hipertrófica.
[d] Exclusión de un solo hemocultivo positivo para estafilococo coagulasa negativo y difteroides, que contaminan con frecuencia los cultivos y microorganismos que no causan endocarditis con frecuencia, como bacilos gramnegativos.
Fuente: Adaptado de JS Li *et al.*: *Clin Infect Dis* 30:633, 2000. Con autorización de Oxford University Press.

CUADRO 80-2 Antibioticoterapia para la endocarditis infecciosa causada por los microorganismos frecuentes[a]

Microorganismo	Fármaco (Dosis, duración)	Comentarios
Estreptococo		
Estreptococo sensible a la penicilina[b], *Streptococcus gallolyticus*	• Penicilina G (2-3 millones de U IV cada 4 h por 4 semanas)	—
	• Ceftriaxona (2 g/día IV en dosis única por 4 semanas)	En los pacientes con alergia no inmediata a la penicilina se puede utilizar ceftriaxona
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h por 4 semanas)	En los pacientes con alergia grave o inmediata a los β lactámicos se utiliza vancomicina
	• Penicilina G (2-3 millones de U IV c/4 h) o ceftriaxona (2 g IV/día) por 2 semanas ***más*** Gentamicina[d] 3 mg/kg/día IV o IM, en dosis única[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 2 semanas)	Evite el régimen de dos semanas cuando existe más riesgo de padecer efectos adversos de aminoglucósidos y en la endocarditis de prótesis valvulares o complicada
Estreptococo relativamente resistente[f] a la penicilina	• Penicilina G (4 millones de U IV c/4 h) o ceftriaxona (2 g IV/día) por 4 semanas ***más*** Gentamicina[d] (3 mg/kg/día IV o IM en una sola dosis[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 2 semanas)	Se prefiere utilizar penicilina aislada a esta dosis por seis semanas o combinada con gentamicina por las primeras 2 semanas para la endocarditis de las prótesis valvulares por estreptococo con MIC de la penicilina ≤0.1 μg/mL
	• Vancomicina[c] como ya se describió por 4 semanas	—
Estreptococo moderadamente resistente[g] a la penicilina, microorganismos con variantes nutricionales o *Gemella morbillorum*	• Penicilina G (4-5 millones de U IV c/ 4 h) o ceftriaxona (2 g IV/día) por 6 semanas ***más*** Gentamicina[d] (3 mg/kg/día IV o IM, en una sola dosis[e] *o* dividida en dosis iguales c/8 h por 6 semanas)	Es la que se prefiere para la endocarditis de las prótesis valvulares por estreptococo con MIC de penicilina >0.1 μg/mL
	• Vancomicina[c] como ya se describió por 4 semanas	Este régimen es preferido por algunos
Enterococos[h]		
	• Penicilina G (4-5 mU IV c/4 h) *más* Gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambos por 4-6 semanas	Cuando la resistencia a la estreptomicina no es elevada se puede utilizar (7.5 mg/kg c/12 h) en lugar de gentamicina
	• Ampicilina (2 g IV c/4 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambos por 4-6 semanas	—

(*continúa*)

CUADRO 80-2 Antibioticoterapia para la endocarditis infecciosa causada por los microorganismos frecuentes[a] (*Continuación*)

Microorganismo	Fármaco (Dosis, duración)	Comentarios
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambos por 4-6 semanas	Para los pacientes alérgicos a la penicilina y para los aislados resistentes a penicilina/ampicilina, utilice vancomicina con gentamicina o desensibilice para utilizar penicilina
	• Ampicilina (2 g IV c/4 h) *más* ceftriaxona (2 g IV c/12 h), ambos por 6 semanas	Aplica para aislados de *E. faecalis* con alto nivel de resistencia a gentamicina y estreptomicina o para pacientes con riesgo nefrotóxico alto por aminoglucósidos
Estafilococo		
Sensible a la meticilina, infección de las válvulas naturales (sin dispositivos)	• Nafcilina, oxacilina o flucloxacilina (2 g IV c/4 h por 4-6 semanas)	Puede utilizar penicilina (4 millones de U c/4 h) cuando la cepa aislada es sensible a la penicilina (no produce β lactamasa)
	• Cefazolina (2 g IV c/8 h por 4-6 semanas)	En los pacientes con alergia a la penicilina que no es inmediata se puede utilizar cefazolina
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h por 4-6 semanas)	En los pacientes con alergia inmediata (urticaria) o grave a la penicilina se utiliza vancomicina
Resistente a la meticilina, infección de las válvulas naturales (sin dispositivos)	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/8-12 h por 4-6 semanas)	No se utiliza rifampicina en forma sistemática. Considere un tratamiento alternativo (véase el texto) para los MRSA con MIC a vancomicina >1.0 o para bacteremia persistente durante el tratamiento con vancomicina
Sensible a la meticilina, infección de las prótesis valvulares	• Nafcilina, oxacilina *o* flucloxacilina (2 g IV c/4 h por 6-8 semanas) ***más*** Gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV c/8 h por 2 semanas) ***más*** • Rifampicina[i] (300 mg VO c/8 h por 6-8 semanas)	Administrar gentamicina las primeras 2 semanas; establecer la sensibilidad a la gentamicina antes de instituir la rifampicina; si el paciente es muy alérgico a la penicilina, utilizar el régimen para estafilococo resistente a la meticilina; si la alergia a los β lactámicos es de tipo menor y no inmediata, puede sustituir la cefazolina por oxacilina/nafcilina
Resisten a la meticilina, infección de prótesis valvulares	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h por 6-8 semanas) ***más*** Gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV c/8 h por 2 semanas) ***más*** Rifampicina[i] (300 mg VO c/8 h por 6-8 semanas)	Utilice gentamicina por las primeras 2 semanas; establezca la sensibilidad a la gentamicina antes de instituir la rifampicina

(*continúa*)

CUADRO 80-2 Antibioticoterapia para la endocarditis infecciosa causada por los microorganismos frecuentes[a] (*Continuación*)

Microorganismo	Fármaco (Dosis, duración)	Comentarios
Microorganismos HACEK		
	• Ceftriaxona (2 g/día IV en dosis única por 4 semanas)	Se puede utilizar otra cefalosporina de tercera generación a una dosis equivalente
	• Ampicilina/sulbactam (3 g IV c/6 h por 4 semanas)	—
Coxiella burnetii		
	Doxiciclina (100 mg VO c/12 h) *más* hidroxicloroquina (200 mg VO c/8 h), ambos por 18 (válvulas naturales) o 24 (válvulas prostéticas) meses	Dar seguimiento por serología para medir la respuesta durante el tratamiento (disminución en 4 veces de anti-IgG fase I e IgA, y anti-IgM fase II negativa) y después por recaída
Bartonella spp.		
	• Ceftriaxona (2 g IV c/24 h) *o* ampicilina (2 g IV c/4 h) *o* doxiciclina (100 mg VO c/12 h) por 6 semanas ***más*** Gentamicina (1 mg/kg IV c/8 h por 3 semanas)	Si el paciente es muy alérgico a los β lactámicos, administrar doxiciclina

[a] Las dosis son para adultos con función renal normal. Es necesario ajustar la dosis de gentamicina, estreptomicina y vancomicina en caso de hipofunción renal. Para calcular la dosis de gentamicina y estreptomicina por kg, se utiliza el peso corporal ideal (varones = 50 kg + 2.3 kg por c/2.5 cm por arriba de 152 cm; mujeres = 45.5 kg + 2.3 kg por c/2.5 cm por arriba de 152 cm).
[b] MIC, ≤0.1 μg/mL.
[c] La dosis de vancomicina se basa en el peso corporal actual. Ajuste para una concentración mínima de 10 a 15 μg/mL para las infecciones por estreptococo y enterococo y de 15 a 20 μg/mL para las infecciones por estafilococo.
[d] En la endocarditis por enterococo no se deben administrar aminoglucósidos en una sola dosis diaria pero sí deben formar parte del tratamiento inicial. Las concentraciones séricas máxima y mínima de gentamicina dividida en varias dosis 1 h después de la solución administrada por 20 a 30 min o la inyección IM son de casi 3.5 μg/mL y ≤1 μg/mL, respectivamente; las concentraciones mínima y máxima de estreptomicina (administradas de la misma manera que la gentamicina) son de 20 a 35 μg/mL y <10 μg/mL, respectivamente.
[e] Se puede utilizar netilmicina (4 mg/kg/día, en dosis única) en lugar de gentamicina.
[f] MIC, >0.1 μg/mL y <0.5 μg/mL.
[g] MIC, ≥0.5 μg/mL y <8 μg/mL.
[h] Es necesario valorar la sensibilidad a los antimicrobianos; véase el texto.
[i] La rifampicina aumenta la cantidad necesaria de warfarina y dicumarol para lograr la anticoagulación.
Abreviaturas: MIC, Concentración inhibitoria mínima; MRSA, *S. aureus* resistente a meticilina; MSSA, *S. aureus* sensible a meticilina.

- En sujetos que reciben vancomicina o un aminoglucósido es necesario vigilar la concentración sérica de los fármacos. También se realizan pruebas para detectar efectos adversos renales, hepáticos y hematológicos en forma periódica.

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS CONTRA CIERTOS MICROORGANISMOS

- La endocarditis por estreptococo de los grupos B, C o G se trata con el régimen recomendado para el estreptococo relativamente resistente a la penicilina (cuadro 80-2).
- El enterococo necesita la actividad sinérgica de un antibiótico con actividad en la pared celular y un aminoglucósido para aniquilarlo. Es necesario comprobar si el enterococo es

altamente resistente a la estreptomicina y gentamicina. En pacientes que responden satisfactoriamente al tratamiento, el aminoglucósido se suspende en caso de observar efectos secundarios después de dos a tres semanas de tratamiento. Si existe un nivel elevado de resistencia a los dos aminoglucósidos, el antibiótico activo en la pared celular se administra sólo durante periodos de ocho a 12 semanas (para *Enterococcus faecalis*) o se utiliza una dosis elevada de ampicilina con ceftriaxona. Cuando el tratamiento fracasa o la cepa aislada es resistente a los fármacos utilizados habitualmente, se aconseja el tratamiento quirúrgico (véase más adelante y el cuadro 80-3).

- Para la endocarditis estafilocócica, la adición de gentamicina por tres a cinco días al β lactámico, no mejora la supervivencia y tampoco se recomienda.
- Se recomienda utilizar daptomicina [6 mg/kg (o, como prefieren algunos expertos, 8 a 10 mg/kg) IV diarios] para la endocarditis por *S. aureus* con un MIC de vancomicina ≥2 μg/mL, si bien este régimen no ha sido aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration*. Es importante hacer pruebas a estas cepas para demostrar su sensibilidad a la daptomicina.

CUADRO 80-3 Indicaciones quirúrgicas para pacientes con endocarditis

	Indicaciones para la intervención quirúrgica	
Tiempo	**Evidencia que apoya fuertemente la intervención quirúrgica**	**Evidencia no concluyente pero la mayoría de las opiniones recomiendan la cirugía**
Urgente (el mismo día)	Insuficiencia aórtica aguda más precierre de la válvula mitral Absceso del seno de Valsalva roto hacia las cavidades derechas del corazón Rotura hacia el saco percárdico	
Urgente (entre 1 y 2 días)	Obstrucción de la válvula por vegetación Prótesis valvular inestable (dehiscencia) Insuficiencia aórtica o mitral aguda con insuficiencia cardiaca (Clase III o IV de acuerdo a la *New York Heart Association*) Perforación del tabique Extensión perivalvular de la infección con o sin nuevos cambios electrocardiográficos en el sistema de conducción Ausencia de un tratamiento antibacteriano eficaz	Presencia de un émbolo mayor más vegetación grande y persistente (>10 mm de diámetro)
Cirugía de elección (de preferencia en forma temprana)	Vegetación con diámetro >10 mm más disfunción grave de las válvulas aórtica o mitral[a] Insuficiencia protésica paravalvular progresiva Disfunción valvular más infección persistente ≥7-10 días de tratamiento antibacteriano Endocarditis por hongos (moho)	Endocarditis de válvula protésica por estafilococo Endocarditis temprana de válvula protésica (≤2 meses después de la cirugía de reemplazo) Endocarditis fúngica (*Candida* spp.) Organismos resistentes a antibióticos

[a] Con base en un ensayo clínico con asignación aleatoria en una sola institución que mostró beneficios de la cirugía temprana. Su implementación requiere de valoración clínica.
Fuente: Adaptado de L Olaison, G Pettersson: *Infect Dis Clin North Am* 16:453, 2002.

- La PVE estafilocócica se trata durante seis a ocho semanas con un régimen de varios fármacos. La rifampicina es importante puesto que mata microorganismos que se adhieren al material extraño. La adición de otros dos fármacos a la rifampicina ayuda a prevenir el surgimiento de gérmenes resistentes a la rifampicina *in vivo*. Es importante realizar pruebas de sensibilidad a la gentamicina antes de administrar rifampicina; si la cepa es resistente se debe elegir otro aminoglucósido, una fluoroquinolona o algún otro fármaco activo.
- El tratamiento empírico (ya sea antes de conocer el resultado del cultivo o cuando el resultado es negativo) depende de los datos epidemiológicos (p. ej., la endocarditis en un usuario de drogas intravenosas, endocarditis transmitida por el personal sanitario).
  – Cuando el paciente no ha recibido antibióticos previamente y el hemocultivo es negativo, es poco probable que se trate de *S. aureus,* CoNS o enterococo; en este caso el tratamiento empírico se dirige hacia los microorganismos con variantes nutricionales, el grupo HACEK y *Bartonella*.
  – Cuando los cultivos negativos son confusos por los antimicrobianos previos, está indicado administrar un antimicrobiano empírico con un espectro más amplio que abarque microorganismos patógenos inhibidos por el tratamiento anterior.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

- La cirugía constituye una posibilidad al principio de la endocarditis en pacientes con las indicaciones que se numeran en el cuadro 80-3; la mayor parte no es absoluta y las recomendaciones se derivan de diversos estudios de observación y opiniones de expertos. La principal indicación para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis es la insuficiencia cardiaca congestiva moderada o grave y resistente al tratamiento.
- La cirugía cardiaca se difiere durante dos o tres semanas siempre que sea posible cuando el paciente ha padecido una embolia no hemorrágica y durante cuatro semanas si se trata de una embolia hemorrágica. Los aneurismas micóticos rotos se corrigen antes de la cirugía cardiaca.
- La duración del tratamiento con antimicrobianos después de la cirugía cardiaca depende de la indicación quirúrgica.
  – Para los casos de NVE no complicada por microorganismos sensibles con cultivo valvular negativo en la cirugía, la duración del tratamiento preoperatorio y posoperatorio debe ser igual a la duración del tratamiento recomendado, con unas dos semanas de tratamiento en el posoperatorio.
  – Para la endocarditis con absceso paravalvular y con tratamiento parcial, PVE tratada parcialmente o válvulas con cultivos positivos, los pacientes deben recibir un régimen completo en el posoperatorio.

- *Resultado*: la muerte y los malos resultados son consecuencia de las interacciones entre las enfermedades asociadas y las complicaciones propias de la endocarditis en los órganos terminales, y no al fracaso del tratamiento con antimicrobianos.
  – El índice de supervivencia es de 85 a 90% para NVE por *estreptococo viridans*, microorganismos HACEK o enterococos, frente a 55 a 70% para NVE por *S. aureus* en pacientes que no utilizan drogas por vía intravenosa.
  – La PVE que empieza en los primeros dos meses después de una sustitución valvular tiene un índice de mortalidad de 40 a 50%, mientras que éste es de sólo 10 a 20% en los casos que inician en forma más tardía.
- *Prevención*: la *American Heart Association* modificó sus recomendaciones y limitó de manera espectacular las recomendaciones para la profilaxia con antimicrobianos. Actualmente recomiendan profilaxia sólo para pacientes con mayor riesgo de padecer morbilidad importante y la muerte por endocarditis.
  – La profilaxia se recomienda sólo para procedimientos dentales en los que se manipula el tejido gingival o la región periapical de los dientes o cuando se perfora la mucosa bucal (incluida la cirugía del aparato respiratorio). No se aconseja la profilaxia para pacientes sometidos a procedimientos de los aparatos digestivo o genitourinario.

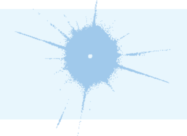
– En el cuadro 80-4 se numeran las lesiones cardiacas de alto riesgo para las que se aconseja administrar profilaxia y en el cuadro 80-5 se numeran los regímenes antimicrobianos recomendados para este fin.

CUADRO 80-4	Lesiones cardiacas de alto riesgo para las que se conseja administrar profilaxia contra endocarditis antes de cualquier procedimiento dental
Prótesis valvulares cardiacas	
Endocarditis previa	
Cardiopatía congénita cianógena no reparada, incluidas derivaciones o conductos paliativos	
Cardiopatías congénitas reparadas por los primeros seis meses después de la cirugía	
Cardiopatías congénitas reparadas en forma incompleta con defectos residuales adyacentes al material protésico	
Valvulopatía después de un trasplante cardiaco[a]	

[a] De acuerdo a las recomendaciones de la *European Society of Cardiology* no es una población blanco para la profilaxia.
Fuente: Tabla creada usando las guías de la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* (W Wilson *et al*: *Circulation* 116:1736, 2007; y G Habib *et al.*: *Eur Heart J* 30:2369, 2009).

CUADRO 80-5	Regímenes de antibióticos para la profilaxia de la endocarditis en adultos con lesiones cardiacas de alto riesgo[a,b]
A. Régimen oral tradicional	
Amoxicilina: 2 g VO 1 h antes del procedimiento	
B. Incapacidad para ingerir medicamentos por VO	
Ampicilina: 2 g IV o IM 1 h antes del procedimiento	
C. Alergia a la penicilina	
1. Claritromicina o azitromicina: 500 mg VO 1 h antes del procedimiento	
2. Cefalexina:[c] 2 g VO 1 h antes del procedimiento	
3. Clindamicina: 600 mg VO 1 h antes del procedimiento	
D. Alergia a la penicilina, incapacidad para ingerir fármacos por vía oral	
1. Cefazolina[c] o ceftriaxona:[c] 1 g IV o IM 30 min antes del procedimiento	
2. Clindamicina: 600 mg IV o IM 1 h antes del procedimiento	

[a] Dosis para niños: para amoxicilina, ampicilina, cefalexina o cefadroxilo, 50 mg/kg VO; cafazolina, 25 mg/kg IV; clindamicina, 20 mg/kg VO o 25 mg/kg IV; claritromicina, 15 mg/kg VO; y vancomicina, 20 mg/kg IV.
[b] Para lesiones de alto riesgo, véase el cuadro 80-4. No se aconseja administrar profilaxia para otras lesiones.
[c] No administrar cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxia) a la penicilina.
Fuente: Tabla creada usando las guías de *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* (W Wilson *et al.*: *Circulation* 116:1736, 2007; y G Habib *et al.*: *Eur Heart J* 30:2369, 2009).



Para una revisión más detallada, véase Karchmer AW: Endocarditis infecciosa, cap. 155, p. 816, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

81 Infecciones intraabdominales

Las infecciones intraabdominales son resultado de la desorganización de las barreras anatómicas normales. Los microorganismos contenidos en el intestino o un órgano abdominal penetran en la cavidad peritoneal estéril, provocando peritonitis, o la formación de un absceso si la infección se deja sin tratamiento y el paciente sobrevive.

PERITONITIS

La peritonitis es una enfermedad grave que a menudo se acompaña de bacteremia y septicemia. La peritonitis primaria carece de una causa aparente, mientras que la secundaria se debe al derramamiento de una víscera abdominal; los microorganismos causales y el cuadro clínico de ambos padecimientos son distintos.

PERITONITIS BACTERIANA PRIMARIA (ESPONTÁNEA)

- *Epidemiología*: la peritonitis bacteriana primaria (PBP) es más frecuente en los pacientes con cirrosis (casi siempre por alcoholismo) y ascitis preexistentes, pero sólo ≤10% de ellos la padece. Este tipo de peritonitis también se describe en otras circunstancias (p. ej., cáncer, hepatitis).
- *Patogenia*: la causa de la PBP es la diseminación hematógena de los microorganismos hacia el líquido de ascitis en los pacientes con una enfermedad hepática y circulación portal anormal, que alteran la función de filtración del hígado.
- *Microbiología*: los microorganismos causales más frecuentes son bacilos gramnegativos como *Escherichia coli* o grampositivos como estreptococo, enterococo y neumococo.
  - Por lo general se aísla un solo microorganismo.
  - Cuando se identifica una infección polimicrobiana es necesario reconsiderar el diagnóstico de PBP y buscar la causa de la peritonitis secundaria.
- *Manifestaciones clínicas*: algunos pacientes sufren dolor abdominal agudo o signos de irritación peritoneal, pero otros sólo refieren síntomas inespecíficos no circunscritos (p. ej., malestar general, fatiga, encefalopatía). Es frecuente encontrar fiebre (alrededor de 80% de los pacientes).
- *Diagnóstico*: la PBP se diagnostica cuando la muestra de líquido peritoneal contiene >250 PMN/μL.
  - La productividad del cultivo mejora si se coloca un volumen de 10 mL de líquido peritoneal directamente en los frascos para hemocultivo.
  - Es necesario realizar hemocultivos porque la bacteremia es frecuente.
- *Prevención*: hasta 70% de los pacientes padece una recurrencia de PBP durante el primer año. La profilaxia con fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, 750 mg semanales) o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; una tableta diaria de doble potencia) reduce esta frecuencia a 20% pero con el tiempo, aumenta el riesgo de una infección grave por estafilococo.

TRATAMIENTO PERITONITIS BACTERIANA PRIMARIA (ESPONTÁNEA)

La administración de una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 2 g IV c/24 h; o cefotaxima, 2 g IV c/8 h) o piperacilina/tazobactam (3.375 g diarios IV) constituye el tratamiento empírico adecuado.

- El espectro del régimen se reduce una vez que se identifica la causa.
- El tratamiento se prolonga cuando menos por cinco días, pero en ciertos casos es necesario extenderse más (hasta de dos semanas) cuando coexiste con bacteremia o cuando la mejoría es lenta.
- La albúmina (1.5 g/kg de peso corporal en las siguientes 6 h de la detección y 1.0 g/kg al tercer día) mejora la tasa de sobrevivencia entre pacientes con concentraciones séricas de creatinina ≥1 mg/100 mL, niveles de nitrógeno uréico en sangre ≥30 mg/100 mL, o niveles totales de bilirrubina ≥4mg/100 mL.

PERITONITIS SECUNDARIA

- *Patogenia*: la peritonitis secundaria es resultado de la contaminación bacteriana del peritoneo como consecuencia del derramamiento de una víscera intraabdominal.
- *Microbiología*: la infección casi siempre comprende una flora mixta en la que predominan bacilos gramnegativos y anaerobios, principalmente cuando el origen de la contaminación es el colon. Los microorganismos específicos dependen de la flora existente en la infección inicial.
- *Manifestaciones clínicas*: los primeros síntomas son circunscritos o vagos y dependen del órgano afectado. Una vez que la infección se extiende a la cavidad peritoneal el dolor aumenta; el paciente yace inmóvil, a menudo con las rodillas dobladas para evitar extender las fibras nerviosas de la cavidad peritoneal. La tos y los estornudos provocan dolor agudo e intenso. Se detecta rigidez voluntaria e involuntaria de los músculos abdominales anteriores, hipersensiblidad (a menudo con rebote) y fiebre.
- *Diagnóstico*: si bien es más fácil obtener microorganismos del líquido peritoneal en la peritonitis secundaria que en la primaria, se recomienda realizar desde el principio estudios radiográficos para encontrar la fuente de la contaminación peritoneal o bien operar de inmediato. Las muestras de líquido abdominal que se obtienen por punción sólo sirven para descartar hemoperitoneo en los casos traumáticos.

TRATAMIENTO PERITONITIS SECUNDARIA

- Desde el principio se administran antibióticos dirigidos contra la flora causal (p. ej., una combinación de penicilina/inhibidor de β lactamasa o de una fluoroquinolona o cefalosporina de tercera generación con metronidazol.
  - Para los pacientes graves en la ICU se utiliza imipenem (500 mg IV c/6 h) o combinaciones del tipo de la ampicilina con metronidazol y ciprofloxacina.
  - A menudo se requiere cirugía.

PERITONITIS EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CONTINUA (CAPD)

- *Patogenia*: en un fenómeno similar al que se observa en las infecciones de los dispositivos intravasculares, los microorganismos emigran a lo largo del catéter, que es un cuerpo extraño que sirve como punto de entrada.
- *Microbiología*: en alrededor de 45% de los casos, la peritonitis por CAPD casi siempre comprende microorganismos de la piel y *Staphylococcus* pp., como estafilococo coagulasa negativo y *Staphylococcus aureus*; ocasionalmente se identifican bacilos gramnegativos y hongos (p. ej., *Candida)*. Una infección polimicrobiana debe ser causa de valoración para una peritonitis secundaria.
- *Manifestaciones clínicas*: la peritonitis en pacientes con CAPD se manifiesta de manera similar a la peritonitis secundaria en el sentido de que con frecuencia se observa dolor difuso y signos peritoneales.
- *Diagnóstico*: varios cientos de mililitros de líquido de diálisis se centrifugan y envían para cultivo.
  - El uso de frascos para hemocultivo mejora la precisión diagnóstica.
  - El dializado por lo general es turbio y contiene más de 100 leucocitos/μL, con más de 50% de neutrófilos; el porcentaje de neutrófilos es más importante que la cuenta absoluta de leucocitos.

TRATAMIENTO PERITONITIS EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CONTINUA (CAPD)

- El tratamiento empírico se dirige hacia las especies de estafilococo y los bacilos gramnegativos (p. ej., cefazolina más una fluoroquinolona o una cefalosporina de tercera generación como ceftazidima). Es importante utilizar vancomicina en lugar de cefazolina cuando existe resistencia a la meticilina o si el paciente tiene una infección manifiesta en el sitio de salida o cuando su aspecto es tóxico.

- Se administran antibióticos por vía intraperitoneal ya sea en forma continua (es decir, con cada intercambio) o intermitente (una vez al día, permitiendo que el medicamento permanezca en la cavidad peritoneal durante 6 h). Los pacientes graves reciben el mismo régimen por la vía intravenosa.
- En los pacientes con infección micótica, en el sitio de salida o de túnel, o bien que no mejoran en las primeras 48 h, se debe contemplar la posibilidad de extraer la sonda o el catéter.
- En los casos no complicados de peritonitis vinculada a CAPD el tratamiento debe ser por 14 días; hasta 21 días pueden ser necesarios en pacientes con infección en el sitio de salida o infección de túnel.

ABSCESOS INTRAABDOMINALES

Por lo general los abscesos intraabdominales se diagnostican por medio de estudios radiográficos; el más útil es la CT abdominal.

ABSCESOS INTRAPERITONEALES

- *Epidemiología*: de los abscesos intraabdominales, 74% es intraperitoneal o retroperitoneal, no visceral.
- *Patogenia*: la mayor parte de los abscesos se origina a partir del colon. El absceso se forma en una peritonitis sin tratamiento como extensión del proceso patológico y representa una actividad de defensa del hospedador cuya finalidad es contener la infección.
- *Microbiología*: la infección es típicamente polimicrobiana; *Bacteroides fragilis* es el anaerobio que se aísla con mayor frecuencia.

TRATAMIENTO ABSCESOS INTRAPERITONEALES

- Además de drenaje, corrección quirúrgica o ambos, de cualquier lesión o proceso de fondo, se administran antibióticos.
  - Los abscesos de divertículos por lo general se aíslan en forma circunscrita y no suele ser necesario operar.
  - Está indicado administrar antibióticos con actividad contra bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios (véase antes Peritonitis secundaria).

ABSCESOS VISCERALES

Absceso hepático

- *Epidemiología, patogenia y microbiología*: los abscesos hepáticos corresponden a casi 50% de los abscesos intraabdominales viscerales y son producidos casi siempre por enfermedades de las vías biliares (por bacilos aerobios gramnegativos o enterococos) y con menor frecuencia por diseminación local o de otras fuentes pélvicas o intraperitoneales (cuya causa es la flora mixta, que comprende especies de aerobios y anaerobios, de las que la más frecuente es *B. fragilis*) o diseminación hematógena (infección por una sola especie, casi siempre *S. aureus* o estreptococo como *S. milleri*).
  - Los abscesos hepáticos amebianos son bastante comunes, con serología positiva en más de 95% de los pacientes.
- *Manifestaciones clínicas*: estos pacientes presentan fiebre, anorexia, pérdida de peso, náusea y vómito, pero solo alrededor de 50% muestra signos circunscritos en el cuadrante superior derecho como dolor, hipersensibilidad, hepatomegalia e ictericia. La concentración sérica de fosfatasa alcalina se eleva en casi 70% de los pacientes y es frecuente observar leucocitosis. Treinta y tres a 50% de los pacientes muestra bacteremia.

TRATAMIENTO ABSCESO HEPÁTICO

- La piedra angular del tratamiento es el drenaje pero también se obtienen resultados satisfactorios con tratamiento médico y regímenes prolongados de antibióticos.

- El tratamiento empírico es el mismo que para la septicemia intraabdominal y la peritonitis bacteriana espontánea.
- En los pacientes con varios abscesos grandes el drenaje percutáneo tiende a fracasar; lo mismo sucede en los abscesos con contenido viscoso que tapan el catéter; también cuando existen otras enfermedades, por ejemplo, de las vías biliares; o cuando no hay respuesta en un lapso de cuatro a siete días.

Absceso esplénico

- *Epidemiología*: son mucho menos frecuentes que los hepáticos y casi siempre se forman por diseminación hematógena de la infección (p. ej., endocarditis). El diagnóstico a menudo se establece una vez que el paciente muere; esta enfermedad suele ser letal sin tratamiento.
- *Microbiología*: los abscesos esplénicos casi siempre son causados por estreptococos; la siguiente causa más frecuente es *S. aureus*. Los bacilos gramnegativos también generan abscesos esplénicos en los pacientes con infecciones urinarias, bacteremia o infección en algún otro sitio intraabdominal; también se aíslan con relativa frecuencia salmonelas, principalmente en pacientes con drepanocitosis.
- *Manifestaciones clínicas*: en casi 50% de los casos se acompaña de dolor abdominal o esplenomegalia y en alrededor de 25% el dolor se circunscribe al cuadrante superior izquierdo. A menudo se acompaña de fiebre y leucocitosis.

TRATAMIENTO ABSCESO ESPLÉNICO

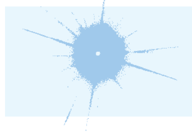
Los pacientes con abscesos múltiples o multiloculados y complejos se someten a esplenectomía, reciben antibióticos complementarios y se vacunan contra microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*). El drenaje percutáneo ha sido satisfactorio sólo para abscesos únicos y pequeños (<3 cm) pero también quizá es útil en los pacientes con un riesgo quirúrgico elevado.

Abscesos perinéfricos y renales

- *Epidemiología*: los abscesos perinefríticos y renales son poco comunes. Más de 75% de estos abscesos es secundario a una infección ascendente y es precedido por pielonefritis. El factor de riesgo principal es la presencia de cálculos renales que provocan obstrucción local del flujo urinario.
- *Microbiología*: los microorganismos causales más frecuentes son *E. coli, Proteus* spp. (vinculado con cálculos de estruvita) y de *Klebsiella* spp.; algunas veces se identifican especies de *Candida.*
- *Manifestaciones clínicas*: los signos clínicos son inespecíficos y comprenden dolor de flanco, dolor abdominal y fiebre. El diagnóstico se contempla en los pacientes con pielonefritis y fiebre persistente después de cuatro o cinco días de tratamiento, cuando el urocultivo tiene como resultado flora polimicrobiana en pacientes con nefrolitiasis conocida o cuando existe fiebre y piuria combinada con un urocultivo estéril.

TRATAMIENTO ABSCESOS PERINÉFRICO Y RENAL

Son indispensables el drenaje y la administración de antibióticos activos contra los microorganismos cultivados. El drenaje percutáneo casi siempre es exitoso en los abscesos perinéfricos.



Para una revisión más detallada, véase Barshak MB, Kasper DL: Infecciones y abscesos intraabdominales, cap. 159, p. 846, en Harrison, *Principios de Medicina Interna* 19a ed.

82 Diarreas infecciosas

La diarrea aguda, con una tasa de muerte de alrededor de 1.4 millones de individuos por año, constituye la segunda causa infecciosa más frecuente de muerte entre niños <5 años de edad (después de las infecciones del aparato respiratorio bajo). La gran variedad de manifestaciones clínicas es comparable a la gran variedad de microorganismos causales (cuadro 82-1). En la figura 82-1 se muestra una estrategia ante el paciente con diarrea infecciosa.

DIARREA NO INFLAMATORIA

INTOXICACIÓN BACTERIANA POR ALIMENTOS

Ante la evidencia de un brote con un origen común, la anamnesis enfocada al consumo de ciertos alimentos y la cronología de la diarrea después de la comida ofrece información sobre la causa bacteriana de la enfermedad.

CUADRO 82-1 Microorganismos patógenos del tubo digestivo que causan diarrea aguda

Mecanismo	Ubicación	Enfermedad	Heces fecales	Ejemplos de microorganismos causales
No inflamatoria (enterotoxina)	Porción proximal del intestino delgado	Diarrea líquida	Sin leucocitos fecales; aumento leve o nulo de lactoferrina fecal	*Vibrio cholerea*, *Eschericia coli* enterotoxigénica (LT y/o ST), *E coli*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigeloides*, rotavirus, norovirus, adenovirus intestinales, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp. *Cyclospora* spp. microsporidia
Inflamatoria (invasión o citotoxina)	Colon o porción distal del intestino delgado	Disentería o diarrea inflamatoria	Leucocitos polimorfonucleares fecales; aumento considerable de la lactoferrina fecal	*Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteroinvasora, *Yersinisa enterocolitica, Listeria monocytogenes, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium difficile, A. hydrophila, P. shigelloides, Entamoeba histolytica, Klebsiella oxytoca*
Penetrante	Porción distal del intestino delgado	Fiebre intestinal	Leucocitos mononucleares fecales	*Salmonella typhi, Y. enterocolitica*

Abreviaturas: LT, enterotoxina termolábil; ST, enterotoxina termoestable.

- *Staphylococcus aureus*: el microorganismo produce enterotoxinas en los alimentos que se dejan a temperatura ambiente (p. ej., durante un día de campo).
  - El periodo de incubación es de 1 a 6 h. La enfermedad dura <12 h y consta de diarrea, náusea, vómito y cólicos abdominales, por lo general sin fiebre.
  - La mayor parte de los casos es secundaria a la contaminación por portadores humanos infectados.
- *Bacillus cereus:* se manifiesta por intoxicación *emética* o *diarreica*.
  - La forma emética se manifiesta en forma similar a la intoxicación por alimentos contaminados con *S. aureus,* es secundaria a un tipo de enterotoxina estafilocócica, tiene un periodo de incubación de 1 a 6 h y está ligada al consumo de arroz frito contaminado.
  - La forma diarreica tiene un periodo de incubación de 8 a 16 h, es producida por una enterotoxina similar a la toxina termolábil (LT) de *Escherichia coli* y se manifiesta por diarrea y cólicos abdominales sin vómito.
- *Clostridium perfringens:* el consumo de esporas termorresistentes en carne de res, pollo o leguminosas crudas provoca la producción de toxinas en el intestino. El periodo de incubación es de 8 a 14 h, después de las cuales el paciente manifiesta diarrea y cólicos abdominales sin vómito ni fiebre durante ≤24 h.

CÓLERA

Microbiología

El cólera es causado por los serogrupos O1 de *Vibrio cholerae* (biotipos clásico y El Tor) y O139 bacilos gramnegativos curvos muy móviles y anaerobios facultativos. El ecosistema natural de *V. cholerae* es el agua salada de las costas y los estuarios salobres. La producción de toxinas provoca el cuadro clínico de la enfermedad.

Epidemiología

Actualmente más de 90% de los casos notificados a la Organización Mundial de la Salud (OMS) proviene de África, pero la mayor parte no se notifica o no se identifica la causa bacteriana específica.

- Se calcula que cada año ocurren >3 millones de casos y >100 000 muertes.
- Se disemina por la contaminación con heces fecales del agua y los alimentos. Para la infección es necesario consumir una cantidad relativamente grande (frente a la que se necesita para otros microorganismos) $>10^5$ microorganismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un periodo de incubación de 24 a 48 h, los pacientes manifiestan diarrea líquida indolora y vómito que provocan deshidratación profunda y rápidamente progresiva y la muerte sobreviene en cuestión de horas.

- La pérdida de volumen puede ser >250 mL/kg el primer día.
- Las evacuaciones adquieren un aspecto característico de "agua de arroz": líquido grisáceo y opaco con manchas de moco; sin sangre; y un olor inofensivo a pescado.

Diagnóstico

Las evacuaciones que se cultivan en un medio selectivo (p. ej., agar de tiosulfato, citratos, sales biliares, sacarosa [TCBS]) permiten aislar al microorganismo. También existe una prueba rápida para detectar antígenos en el campo.

TRATAMIENTO CÓLERA

Es fundamental restituir rápidamente los líquidos, de preferencia con la solución para rehidratación oral (ORS) de osmolaridad reducida de la OMS, que contiene (por litro de agua) Na^+, 75 mmol; K^+, 20 mmol; Cl^-, 65 mmol; citrato, 10 mmol y glucosa, 75 mmol.

- Cuando es posible utilizarla, la ORS a base de arroz se considera mejor que la ORS tradicional para el cólera.

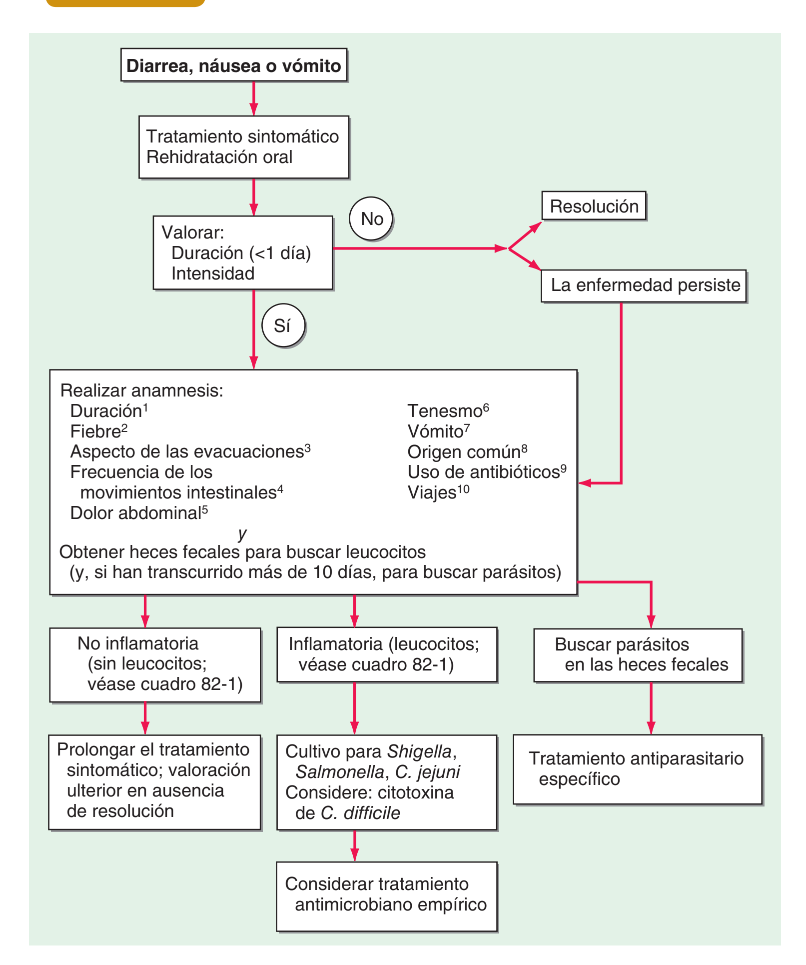


FIGURA 82-1 Algoritmo clínico para la estrategia diagnóstico terapéutica de los pacientes con diarrea infecciosa extrahospitalaria o intoxicación bacteriana por alimentos. Explicación de los índices superiores: **1.** La diarrea que se prolonga más de dos semanas por lo general se define como crónica; en estos casos muchas de las causas de la diarrea aguda son menos probables y es necesario considerar un espectro nuevo de causas. **2.** La fiebre a menudo significa que el problema es invasor, pero también la fiebre y diarrea pueden ser resultado de una infección fuera del aparato digestivo, como paludismo. **3.** Las heces fecales que contienen sangre o moco indican la presencia de una úlcera en el colon. Las heces fecales con sangre pero sin leucocitos despiertan la posibilidad de infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica productora de toxina shiga. Las heces fecales voluminosas de color blanquecino sugieren un problema de intestino delgado que provoca malabsorción. Las heces fecales abundantes como “agua de arroz” sugieren cólera o una enfermedad toxigénica similar. **4.** Las evacuaciones frecuentes ofrecen la primera indicación de una deshidratación inminente. **5.** El dolor abdominal es más intenso en trastornos inflamatorios como los causados por *Shigella*, *Campylobacter* y toxinas necrosantes. Los calambres dolorosos de los músculos abdominales, secundarios a la pérdida de electrolitos, aparecen en los casos más graves de cólera. La giardiasis a menudo se acompaña de flatulencia. La presencia de un síndrome similar a apendicitis obliga a realizar un cultivo en busca de *Yersinia enterocolitica* con enriquecimiento en frío. **6.** En los casos que se acompañan de proctitis, como la shigellosis o amebosis, a menudo se

- En caso de no disponer de una ORS, se puede agregar media cucharada de sal de mesa (NaCl; 3.5 g) y seis cucharadas de azúcar de mesa (sacarosa) a 1 L de agua para tomar, adicionando potasio por separado (p. ej., en jugo de naranja o en agua de coco).
- Los pacientes muy deshidratados, al inicio deben recibir hidratación por vía IV (de preferencia con lactato de Ringer) y la deficiencia total de líquidos se debe restituir en las primeras 3 a 4 h (la mitad en la primera hora).
- La antibioticoterapia (azitromicina, una sola dosis de 1 g; eritromicina, 250 mg VO c/6 h por tres días; tetraciclina, 500 mg VO c/6 h por tres días; o ciprofloxacina, 500 mg VO c/12 h por tres días) reduce tanto la duración como el volumen de las evacuaciones.

VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS Y *V. CHOLERAE* NO-01

Estas infecciones están vinculadas con el consumo de agua de mar contaminada o mariscos crudos. Después de un periodo de incubación de 4 h a cuatro días, el paciente manifiesta diarrea líquida, cólicos abdominales, náusea, vómito y en ocasiones fiebre y escalofríos. Este cuadro tiene una duración <7 días. Con menos frecuencia se manifiesta en forma de disentería. Los pacientes con otras enfermedades concomitantes (p. ej., hepatopatía) algunas veces padecen infecciones extraintestinales que requieren antibióticos.

NOROVIRUS Y CALICIVIRUS HUMANOS RELACIONADOS

Microbiología y epidemiología

Estos virus de RNA de una cadena constituyen causas frecuentes de la diarrea del viajero y de la gastroenteritis viral en los pacientes de cualquier edad además de epidemias mundiales y su mayor prevalencia se observa durante los meses fríos. En Estados Unidos, más de 90% de los brotes de gastroenteritis no bacteriana son producidos por norovirus. Se necesita un inóculo muy pequeño para producir la infección. Por tanto, si bien la vía fecal-oral es la principal ruta de transmisión, también las gotitas de aerosol, el contacto con fómites y el contacto de persona a persona pueden generar infección.

Manifestaciones clínicas

Después de 24 h de incubación (límite de 12 a 72 h), el paciente manifiesta en forma repentina náusea, vómito, diarrea, cólicos abdominales (o ambos) con síntomas generales (p. ej., fiebre, cefalea, escalofríos). Las evacuaciones son esponjosas, líquidas pero sin sangre, moco o leucocitos. La enfermedad tiene una duración de 12 a 60 h.

Diagnóstico

Se han desarrollado análisis de PCR para detectar estos virus en las evacuaciones y otros líquidos corporales. Debido a su baja sensibilidad, los ensayos inmunoenzimáticos (EIA) tienen una utilidad clínica limitada más allá de los brotes.

observa tenesmo (espasmos rectales dolorosos con urgencia para defecar pero con evacuaciones escasas). **7.** El vómito significa que se trata de una infección aguda (p. ej., por una toxina o intoxicación por alimentos) pero también es prominente en diversas enfermedades generalizadas (p. ej., paludismo) y en la obstrucción intestinal. **8.** Un método más eficaz para identificar el origen común es preguntar a los pacientes si alguien más que conoce ha enfermado, en lugar de elaborar una lista de los alimentos recién consumidos. Cuando es probable que se trate de un origen común, se pueden investigar ciertos alimentos. **9.** El tratamiento antimicrobiano actual o el antecedente reciente de tratamiento sugiere diarrea por *Clostridium difficile*. Suspender los antimicrobianos siempre que sea posible y contemple la posibilidad de realizar pruebas para toxinas de *C. difficile*. Los antibióticos pueden aumentar el riesgo de una infección asintomática después de la salmonelosis. Para mayores detalles sobre la diarrea del viajero véase el capítulo 214. [*Tomado de Steiner TS, Guerrant RL: Principles and syndromes of enteric infection, en Mandell, Douglas, y Bennett's* Principles and Practice of Infectious Diseases, 7a *ed, GL Mandell et al. (eds): Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 1335-1351; RL Guerrant, DA Bobak: N Engl J Med 325:327, 1991; con autorización.*]

TRATAMIENTO INFECCIONES POR NOROVIRUS Y CALICIVIRUS HUMANOS RELACIONADOS

Sólo se requiere de un tratamiento paliativo.

ROTAVIRUS

Microbiología y epidemiología

El rotavirus es un virus de RNA de doble cadena segmentado que infecta a casi todos los niños en el mundo entre los tres y cinco años de edad; si los adultos tienen contacto también se pueden infectar.

- Las reinfecciones son cada vez menos graves.
- Durante la primera semana de la infección se elimina un gran número de virus en las evacuaciones y el contagio ocurre por vía fecal-oral y de persona a persona.
- Esta enfermedad es más frecuente durante los meses fríos del otoño e invierno.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de uno a tres días, la infección se manifiesta en forma repentina. Casi siempre el vómito precede a la diarrea (evacuaciones esponjosas y líquidas sin sangre ni leucocitos) y cerca de 33% de los pacientes manifiesta fiebre >39°C. Los síntomas desaparecen en un lapso de tres a siete días.

Diagnóstico

Existen EIA y técnicas para detectar RNA, como PCR, que permiten identificar al rotavirus en las muestras de heces fecales.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR ROTAVIRUS

Sólo se necesita un tratamiento paliativo. En algunos casos la deshidratación es pronunciada y en los pacientes con vómito frecuente a menudo se debe recurrir a la hidratación por vía intravenosa. Se deben evitar los antibióticos y antiperistálticos.

Prevención

Las vacunas anti-rotavirus, dos de las cuales ya se encuentran disponibles, están incluidas en el esquema sistemático de vacunación para lactantes estadounidenses. La inmunización ha llevado a una reducción de >70% en las infecciones por rotavirus en pacientes que visitan los hospitales. Si bien estas vacunas son menos eficaces (50 a 65%) en los contextos con menos recursos.

GIARDIASIS

Microbiología y epidemiología

Giardia lamblia (también conocida como *G. intestinalis* o *G. duodenalis*) es un protozoario que habita en el intestino delgado del ser humano y otros mamíferos.

- El ser humano consume los quistes a partir del ambiente y éstos emergen en el intestino delgado liberando trofozoítos flagelados que permanecen en la porción proximal del duodeno. Algunos de estos trofozoítos forman quistes que se excretan en las heces fecales.
- La transmisión se realiza por vía fecal-oral, ingestión de agua y alimentos contaminados o de persona a persona cuando la higiene es deficiente (p. ej., en guarderías, asilos). La infección se puede producir con tan sólo 10 quistes.
- Los quistes viables se erradican del agua al hervirla o filtrarla. Las técnicas tradicionales de cloración utilizadas para contener bacterias no destruyen a los quistes.
- Los pacientes jóvenes, aquéllos que sufren el primer contacto y los pacientes con hipogammaglobulinemia son los que tienen mayor riesgo (este patrón sugiere que la inmunidad humoral participa en la resistencia).

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de cinco días a tres semanas, el paciente se convierte en portador asintomático (que es lo más frecuente) o manifiesta diarrea fulminante y malabsorción.

- Los primeros síntomas comprenden diarrea, dolor abdominal, distensión, eructos, flatulencia, náusea y vómito y casi siempre duran más de una semana. Rara vez se acompaña de fiebre y sangre o moco en las evacuaciones.
- La giardasis crónica puede ser continua o episódica; la diarrea no siempre es el síntoma principal, pero muchas veces se acompaña de flatulencia, eructos azufrados y pérdidad de peso.
- En algunos casos constituye una enfermedad grave con malabsorción, retraso del crecimiento, deshidratación o manifestaciones extraintestinales (p. ej., uveítis anterior, artritis).

Diagnóstico

La giardiasis se diagnostica al detectar el antígeno del parásito en las heces fecales, identificar los quistes (ovalados, con cuatro núcleos) o trofozoítos (parásitos aplanados con forma de pera, dos núcleos y cuatro pares de flagelos) en las muestras de heces fecales, o a través de ensayos de amplificación de ácidos nucleicos. En vista de las variaciones en la excreción de quistes, muchas veces es necesario examinar varias muestras.

TRATAMIENTO GIARDIASIS

- El índice de curación con metronidazol (250 mg c/8 h por 5 días) y albendazol (400 mg/d por cinco a 10 días) es >90%. El tinidazol (2 g en una sola ocasión por vía oral) es más eficaz. Otra opción es la nitazoxanida (500 mg c/12 h por 3 días).
- Cuando los síntomas persisten es necesario demostrar que la infección se mantiene antes de administrar otro tratamiento buscando las fuentes posibles de reinfección. El tratamiento prolongado con metronidazol (750 mg c/8 h por 21 días) ha sido satisfactorio.

CRIPTOSPORIDIOSIS

Microbiología y epidemiología

Estas infecciones son producidas por *Cryptosporidium hominis* y *C. parvum*.

- Los ovoquistes son ingeridos y luego emergen, penetran en las células intestinales y generan ovoquistes que son excretados en las heces fecales. Un 50% de la dosis infecciosa para las personas inmunocompetentes es de casi 132 ovoquistes.
- Algunas veces en los contactos cercanos y en las guarderías, los ovoquistes se transmiten de persona a persona. La transmisión por agua también es frecuente. Los ovoquistes no se eliminan por medio de la cloración sistemática.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de casi una semana, los pacientes permanecen asintomáticos o bien manifiestan diarrea líquida no sanguinolenta que ocasionalmente se acompaña de dolor abdominal, náusea, anorexia, fiebre, o pérdida de peso con duración de una a dos semanas. En el hospedador inmunodeprimido (principalmente con recuentos de $CD4^+$ <100/μL, la diarrea es abundante y crónica, provocando deshidratación pronunciada, pérdida de peso y desgaste; algunas veces participa el árbol biliar.

Diagnóstico

Es necesario examinar muestras fecales durante varios días en busca de ovoquistes (que miden de 4 a 5 μm, más pequeños que la mayor parte de los parásitos). Los estudios convencionales en heces en busca de huevecillos y parásitos no detectan *Cryptosporidium*, sin embargo, el diagnóstico se facilita con las técnicas de inmunofluorescencia directa, la tinción ácido-resistente modificada y los EIA.

TRATAMIENTO CRIPTOSPORIDIOSIS

- La nitazoxanida (500 mg c/12 h por 3 días) es eficaz para pacientes inmunocompetentes pero no para los pacientes con VIH; si la inmunidad mejora con los antirretrovirales, los síntomas son más leves en estos últimos pacientes.
- Además de antiprotozoarios, las medidas paliativas comprenden restitución de líquidos y electrolitos y administración de antidiarreicos.

CISTOISOSPORIASIS

Cystoisospora belli (antiguamente *Isospora belli*) se adquiere al ingerir ovoquistes y predomina en los países tropicales y subtropicales. La infección aguda empieza en forma repentina con fiebre, dolor abdominal y diarrea líquida sin sangre, con duración de varias semanas o meses. Algunas veces se acompaña de eosinofilia. En los pacientes con inmunodepresión (infección por VIH) la infección es crónica y simula una criptosporidiosis. La detección de ovoquistes grandes (casi 25 μm) en las heces fecales por medio de tinción ácido-resistente modificada confirma el diagnóstico.

TRATAMIENTO CISTOISOSPORIASIS

- El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 160/800 mg c/12 h por 10 días) es eficaz en pacientes inmunodeprimidos.
  - Los pacientes con VIH reciben un tratamiento prolongado con TMP-SMX (160/800 mg c/12 h por 10 días, seguidos de 160/800 mg c/8 por tres semanas, dependiendo de la respuesta clínica).
  - En los pacientes que no toleran el TMP-SMX se utiliza pirimetamina (50 a 75 mg/día).
  - Algunos pacientes con sida necesitan tratamiento supresor de mantenimiento (TMP-SMX, 160/800 mg 3 veces por semana) para evitar las recaídas.

CICLOSPORIASIS

Cyclospora cayetanensis se transmite por agua o alimentos (p. ej., albahaca, frambuesas). Los síntomas comprenden diarrea, molestias gripales, flatulencia y eructos. Esta infección se resuelve de manera espontánea o persiste por más de un mes. El diagnóstico se establece detectando quistes (esféricos, de 8 a 10 μm) en las heces fecales; es necesario solicitar estudios diagnósticos dirigidos.

TRATAMIENTO CICLOSPORIASIS

El TMP-SMX (160/800 mg cada 12 h por siete a 10 días) es eficaz. Algunos pacientes con sida necesitan tratamiento supresor de mantenimiento para evitar las recaídas.

DIARREA INFLAMATORIA

SALMONELOSIS

Microbiología y patogenia

La salmonella es un bacilo gramnegativo, anaerobio y facultativo que provoca infección cuando se ingieren entre 200 y 10^6 microorganismos.

- Las situaciones que reducen la acidez gástrica o la integridad intestinal aumentan la predisposición a padecer esta infección.
- Los microorganismos penetran en la capa mucosa del intestino delgado y atraviesan el epitelio intestinal a través de las células M que cubren las placas de Peyer.
  - *S. typhi* y *S. paratyphi* sobreviven dentro de los macrófagos, luego se diseminan por el organismo a través de los linfáticos y finalmente colonizan los tejidos reticuloendoteliales.

– La salmonella no-tiphi, provoca gastroenteritis, invade la mucosa del intestino delgado y colon; genera infiltración masiva de polimorfonucleares (frente a la infiltración de mononucleares que se observa en la fiebre tifoidea).

Epidemiología y manifestaciones clínicas

Dependiendo de la especie específica, la salmonelosis genera fiebre tifoidea o gastroenteritis.

- *Fiebre tifoidea (intestinal):* la fiebre tifoidea es una enfermedad generalizada que se caracteriza por fiebre y dolor abdominal y es causada por la diseminación de *S. typhi* o *S. paratyphi,* para quienes el único hospedador es el ser humano.
  - Esta enfermedad es secundaria a la ingestión de alimentos o agua contaminada por portadores crónicos y es rara en los países desarrollados. En el mundo, existen alrededor de 27 millones de casos, con 200 000 a 600 000 muertes anuales.
  - Después de un periodo de incubación de cinco a 21 días, el paciente manifiesta fiebre prolongada (>75% de los casos), cefalea (80%), escalofríos (35 a 45%), anorexia (55%) y dolor abdominal (30 a 40%). Otros síntomas comprenden diaforesis, tos, malestar general, artralgias, náusea, vómito y diarrea (y estreñimiento, con menor frecuencia).
  - Los signos incluyen *manchas rosadas* (que corresponden a un exantema maculo-papular tenue, de color salmón, que desaparece con la presión), hepatoesplenomegalia, epistaxis y bradicardia relativa.
  - Entre la tercera o cuarta semana de la infección, puede haber perforación intestinal o hemorragia gastrointestinal; ocurren síntomas neurológicos (meningitis, síndrome de Guillain-Barré) en 2 a 40% de los pacientes.
  - Entre 1 y 5% de los pacientes permanece como portador de *Salmonella* por un tiempo prolongado (p. ej., durante más de un año) en orina o heces fecales.
- *Salmonelosis no typhimurium* (*NTS*): por lo general es causada por *S. typhimurium* o *S. enteritidis* y casi siempre se manifiesta en forma de gastroenteritis (náusea, vómito, diarrea sin sangre, cólicos abdominales y fiebre) dentro de las primeras 6 a 48 h después del contacto, con duración de tres a siete días.
  - En el año 2009 hubo alrededor de 14 millones de casos de NTS en Estados Unidos.
  - Esta enfermedad se adquiere a partir de diversos reservorios animales. El modo principal de transmisión es a través de productos alimenticios contaminados como huevos (*S. enteritidis*), pollo, carne cruda, productos lácteos, productos transformados o tratados y frutos y vegetales frescos. También se adquiere por el contacto con mascotas, principalmente reptiles.
  - El coprocultivo permanece positivo durante cuatro a cinco semanas y en algunos casos raros los portadores crónicos hasta más de un año.
  - Cerca de 8% de los pacientes padece bacteremia, casi siempre por *S. choleraesuis* y *S. dublin*; de estos pacientes, 5 a 10% padece una infección circunscrita (absceso hepato-esplénico, meningitis, neumonía, osteomielitis).
  - Después de una gastroenteritis por *Salmonella*, algunas veces surge artritis reactiva, principalmente en los individuos con antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

Diagnóstico

Es necesario obtener un hemocultivo, coprocultivo o algún otro cultivo positivo.

TRATAMIENTO SALMONELOSIS

- *Fiebre tifoidea:* las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg VO c/12 h) son las más eficaces contra los microorganismos sensibles.
  - Los pacientes que tienen cepas resistentes al ácido nalidíxico (cuya sensibilidad a la ciprofloxacina es menor) deben recibir ceftriaxona (2 g diarios IV por 10 a 14 días), azitromicina (1 g diario VO durante 5 días) o dosis elevadas de ciprofloxacina (750 mg VO c/12 h o 400 mg IV c/8 h por 10 a 14 días).
  - En los casos más graves es útil la dexametasona.

- *NTS:* el tratamiento antimicrobiano no está indicado en la mayor parte de los casos y no acorta la duración de los síntomas, además de que aumenta la frecuencia de las recaídas, los portadores prolongados y las reacciones farmacológicas adversas.
  - La antibioticoterapia es necesaria para lactantes ≤3 meses de edad; los pacientes >50 años de edad con sospecha de aterosclerosis; los pacientes con inmunodepresión; pacientes con anomalías cardiacas valvulares o endovasculares; y para aquellos con problemas articulares pronunciados.
  - Se administran fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación durante tres a siete días hasta que se atenúan los síntomas (cuando el paciente es inmunocompetente) o durante una o dos semanas (en el paciente con inmunodepresión).
  - Los pacientes con el VIH tienen mayor riesgo de padecer bacteremia por salmonella y deben recibir tratamiento con alguna fluoroquinolona oral por cuatro semanas luego de una o dos semanas de tratamiento intravenoso. En caso de recaer se puede intentar la supresión a largo plazo con una fluoroquinolona o TMP-SMX.
  - Los pacientes con infecciones endovasculares o endocarditis deben recibir seis semanas de tratamiento con una cefalosporina de tercera generación.

CAMPILOBACTERIOSIS

Microbiología

Los campilobacter son bacilos gramnegativos, curvos y móviles que constituyen una causa bacteriana frecuente de gastroenteritis en Estados Unidos. La mayor parte de los casos es producido por *C. jejuni*.

Epidemiología

Los campilobacter son comensales usuales del aparato digestivo en muchos animales que se utilizan como alimentos y mascotas caseras. En los países desarrollados, entre 30 y 70% de los casos es secundario al consumo de pollo contaminado. El ser humano se infecta por el contacto o ingestión de productos alimenticios crudos o poco cocinados o por el contacto directo con animales infectados.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de dos a cuatro días (límite de uno a siete días) y es seguido por un periodo prodrómico de fiebre, cefalea, mialgias y malestar general. En las siguientes 12 a 48 h, el paciente manifiesta diarrea (con evacuaciones con sangre, moco y leucocitos), cólicos y fiebre.

- La mayor parte de los casos se resuelve de manera espontánea, pero la enfermedad persiste por más de una semana en 10 a 20% de los pacientes y algunas veces se confunde con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Otras especies distintas a *C. jejuni* (p. ej., *C. fetus*) provocan una enfermedad similar o una enfermedad generalizada recurrente y prolongada sin un foco primario en pacientes inmunodeprimidos.
  - Algunas veces la evolución es fulminante y las bacterias se extienden hasta varios órganos, principalmente a los sitios vascularizados.
  - En la mujer embarazada el feto puede morir por la infección.
- Se han observado tres patrones de infección extraintestinal: 1) bacteremia transitoria en un hospedador sano con enteritis (evolución benigna, no se necesita un tratamiento específico; 2) bacteremia sostenida o infección circunscrita en un hospedador sano, y 3) bacteremia sostenida o infección circunscrita en un hospedador con inmunodeficiencia.
- Algunas complicaciones son artritis reactiva (principalmente en personas con el fenotipo HLA-B27) y síndrome de Guillain-Barré (donde los campilobacter están vinculados con 20 a 40% de los casos).

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma por medio de coprocultivo, hemocultivo y otros cultivos de muestras, en medios especiales o con técnicas selectivas.

TRATAMIENTO CAMPILOBACTERIOSIS

- El punto principal del tratamiento es la restitución de los líquidos y electrolitos.
- No se recomienda utilizar antiperistálticos porque se relacionan con megacolon tóxico.
- El tratamiento antimicrobiano (eritromicina, 250 mg VO c/6 h por cinco a siete días) se reserva para los pacientes con fiebre elevada, diarrea abundante o con sangre, persistencia durante más de una semana y síntomas crecientes. Otras opciones son la azitromicina y las fluoroquinolonas pero la resistencia a estos fármacos está aumentando.

SHIGELLOSIS E INFECCIÓN POR *E. COLI* ENTEROHEMORRÁGICA O *E. COLI* ENTEROAGREGATIVA PRODUCTORAS DE TOXINA SHIGA (STEC/EHEC/STEAEC)

Microbiología y epidemiología

Las shigellas son bacilos inmóviles, pequeños y gramnegativos muy similares a *E. coli*. Los cuatro serotipos más frecuentes de *Shigella* son *S. dysenteriae* tipo 1, *S. flexneri, S. boydii* y *S. sonnei* (que abunda más en los países industrializados). Los humanos son el principal reservorio, sin embargo *Shigella* puede ser encontrada en primates de orden superior, y STEC/EHEC en ganado.

- La transmisión de persona a persona por la vía fecal-oral es la más común para *Shigella* (en ocasiones también para STEC/EHEC/STEAEC); la ingestión de alimento o agua contaminados es la ruta de transmisión más frecuente de STEC/EHEC/STEAEC y ocasionalmente *Shigella*.
- Desde 100 microorganismos generan una infección, lo que ayuda a explicar el alto índice de transmisión secundaria en las familias.
- Dos factores importantes en la magnitud de la enfermedad son las toxinas shiga y similar a shiga producidas por algunas cepas de *E. coli* (incluida la O157:H7). El objetivo de estas toxinas son las células endoteliales e intervienen en las complicaciones microangiopáticas de las infecciones por *Shigella* y *E. coli,* como el síndrome hemolítico urémico (HUS; p. ej., la anemia hemolítica negativa a la prueba de Coombs, la trombocitopenia y la falla renal aguda) y la púrpura trombocitopénica trombótica.
- En un análisis de los casos ocurridos entre 1966-1997, se observó una frecuencia de 165 millones de casos (de los cuales 69% fueron en niños <5 años de edad) con 0.5 a 1.1 millones de muertes anuales; es probable que estas cifras hayan disminuido desde entonces, pero han surgido cepas multirresistentes.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de uno a cuatro días, la shigellosis pasa por tres fases: diarrea líquida, disentería (evacuaciones con sangre, moco y pus) y fase posinfecciosa.

- La mayor parte de los episodios se resuelve de manera espontánea en una semana, pero con el tratamiento adecuado el paciente se recupera en unos cuantos días sin secuelas.
- Las complicaciones son básicamente intestinales (p. ej., megacolon tóxico, perforación intestinal, prolapso rectal) o metabólicas (p. ej., hipoglucemia, hiponatremia). La toxina shiga producida por *S. dysenteriae* tipo 1 está ligada al HUS en los países subdesarrollados, pero es rara en los países industrializados, donde predomina *E. coli* O157:H7.

Diagnóstico

La shigellosis se diagnostica directamente por medio de un coprocultivo. La infección por STEC/EHEC se diagnostica en cultivos simultáneos, en la búsqueda de cepas de *E. coli* que no fermentan en sorbitol y luego con la serotipificación para O157, y en pruebas para detectar las toxinas shiga (que permiten detectar de inmediato las cepas no-O157 STEC/EHEC y las cepas fermentadoras de sorbitol de O157:H7).

TRATAMIENTO SHIGELLOSIS E INFECCIÓN POR STEC/EHEC

- En Estados Unidos se recomienda administrar antibióticos por la transmisión tan rápida de *Shigella*. Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg cada 12 h) son eficaces al igual que la ceftriaxona, azitromicina y pivmecillinam, y algunas quinolonas de quinta generación.
  - El tratamiento contra la infección por *S. dysenteriae* se prolonga durante cinco días y contra *Shigella no-dysenteriae* por tres días.
  - En los individuos con inmunodepresión el tratamiento se prolonga durante siete a 10 días.
- Es importante evitar los antimicrobianos en las infecciones por STEC/EHEC, puesto que aumentan la frecuencia de HUS.
- No suele ser necesario rehidratar al paciente; la shigellosis rara vez provoca deshidratación pronunciada. En caso necesario, la rehidratación se lleva a cabo por vía oral y los alimentos se instituyen en cuanto sea posible. Los antiperistálticos prolongan la fiebre y aumentan el riesgo de HUS y megacolon tóxico.

YERSINIOSIS

Microbiología y manifestaciones clínicas

Y. enterocolitica y *Y. pseudotuberculosis* son bacilos inmóviles gramnegativos que provocan enteritis o enterocolitis con diarrea que se resuelve en forma espontánea y dura en promedio dos semanas, además de adenitis mesentérica (principalmente con *Y. pseudotuberculosis*) e ileítis terminal (principalmente con *Y. enterocolitica*) que simulan una apendicitis aguda. En los pacientes con hepatopatía crónica, cáncer, diabetes mellitus y otras enfermedades de fondo, puede haber septicemia. Esta infección se ha vinculado con artritis reactiva en los pacientes con HLA-B27.

Diagnóstico

Es importante solicitar de manera específica un coprocultivo para *Yersinia*, puesto que necesita un medio especial.

TRATAMIENTO YERSINIOSIS

No está indicado administrar antibióticos para la diarrea por *Yersinia*; bastan las medidas paliativas.

AMEBIASIS

Microbiología y epidemiología

La amebiasis es causada por *Entamoeba histolytica*, que infecta a casi 10% de la población mundial y constituye la causa de muerte más frecuente entre las enfermedades parasitarias (detrás de esquistosomiasis y malaria). La infección se manifiesta después de ingerir quistes en alimentos o agua contaminada. En el intestino delgado se liberan los trofozoítos móviles a partir de los quistes que lo infectan. Los trofozoítos son eliminados en las heces fecales (durante la disentería activa) o bien se enquistan. Los quistes excretados sobreviven durante varias semanas en un ambiente húmedo.

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de los pacientes con especies de *Entamoeba* permanece asintomático, pero algunos manifiestan colitis inflamatoria dos a seis semanas después de haber ingerido los quistes de amiba.

- Algunas veces padecen disentería, con 10 a 12 evacuaciones pequeñas diarias que contienen moco y sangre. Menos de 40% de los pacientes presenta fiebre.
- En los niños, con frecuencia se observa una colitis amebiana fulminante que se caracteriza por diarrea más abundante, dolor abdominal intenso con signos peritoneales y fiebre.
- La infección extraintestinal más frecuente es el absceso hepático, que surge varios meses o años después del contacto con *E. histolytica.* Estos pacientes manifiestan dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, derrame pleural derecho e hipersensibilidad hepática sin colitis activa.

Algunas veces el absceso se rompe a través del diafragma y se disemina hacia otros sitios (p. ej., pulmón, cerebro).

Diagnóstico

El método tradicional para el diagnóstico es el examen microscópico de tres muestras coprológicas, a menudo combinado con pruebas serológicas.

- Hasta 10% de los pacientes con absceso hepático amebiano agudo pueden mostrar serología negativa; se debe repetir la prueba después de una semana si la sospecha clínica permanece alta.

TRATAMIENTO AMEBIASIS

- Se recomienda administrar tinidazol (2 g/día VO por 3 días) o metronidazol (750 mg VO o IV c/8 h por cinco a 10 días) para la colitis amebiana y el absceso hepático amebiano.
  - Más de 90% de los pacientes responde en los primeros tres días de tratamiento.
  - Rara vez es necesario drenar los abscesos hepáticos. Algunas indicaciones para aspirarlos son: la necesidad de descartar un absceso piógeno, la falta de respuesta al tratamiento después de 3-5 días, el peligro inminente de rotura del absceso hepático o la necesidad de evitar la rotura de un absceso en el lóbulo izquierdo hacia el pericardio.
- Los pacientes con colitis o un absceso hepático también deben recibir algún fármaco que actúe dentro de la luz intestinal para asegurar la erradicación de la infección. El más utilizado es la paromomicina (500 VO c/8 h por 10 días); otra opción es el iodoquinol (650 mg VO c/8 h por 20 días).

INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI)

Microbiología y epidemiología

C. difficile es un bacilo anaerobio estricto, grampositivo y productor de esporas que provoca diarrea y se adquiere principalmente en el hospital. Esta enfermedad por lo común está exclusivamente vinculada al tratamiento con antimicrobianos y casi todos los antibióticos conllevan el riesgo de una CDI.

- Una vez que *C. difficile* coloniza el intestino, sus esporas vegetan, se multiplican y secretan toxina A (enterotoxina) y toxina B (citotoxina), provocando diarrea y colitis pseudomembranosa. La frecuencia de colonización fecal es a menudo ≥20% entre los adultos hospitalizados por más de una semana; por el contrario, este índice es de 1 a 3% entre los habitantes de la comunidad.
- Las esporas persisten en las superficies ambientales del hospital durante varios meses y en las manos del personal del hospital que no lleva a cabo una higiene adecuada.
- La frecuencia y magnitud de la infección por *Clostridium difficile* en Estados Unidos, Canadá y Europa, se han incrementado de manera considerable en el último decenio. Gran parte de este fenómeno se debe a una cepa epidémica que se caracteriza por una producción entre 16 y 23 veces mayor de toxina A y toxina B en las cepas testigo, por la presencia de una tercera toxina (toxina binaria) y por la gran resistencia a las fluoroquinolonas.

Manifestaciones clínicas

Por lo general los pacientes manifiestan diarrea sin sangre macroscópica y con heces fecales blandas o líquidas con un olor característico. Algunos pacientes llegan a tener hasta 20 evacuaciones por día. A menudo se acompaña de fiebre, dolor abdominal y leucocitosis.

- Ocasionalmente se acompaña de estreñimiento por íleo adinámico. En este caso, la leucocitosis inexplicable (≥15 000 leucocitos/μL) obliga a buscar esta infección. En tales casos el riesgo de padecer complicaciones como megacolon tóxico y septicemia es elevado.
- La diarrea por *C. difficile* recurre después del tratamiento alrededor de 15 a 30% de los casos.

Diagnóstico

El diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* se establece en el paciente con diarrea (≥3 evacuaciones diarreicas en 24 h por ≥2 días) en el que se detecta el microorganismo, la toxina A o la toxina B en las heces fecales y se identifican pseudomembranas en el colon.

- La mayor parte de los análisis para buscar toxina (p. ej., ELISA) carecen de sensibilidad y no se recomienda repetir las pruebas. Los ensayos de PCR son rápidos, sensibles y muy específicos.
- Tampoco se recomienda realizar análisis en pacientes asintomáticos (incluida una prueba de curación para los que han concluido su tratamiento).

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE*

- *Infección primaria:* siempre que sea posible, una medida curativa efectiva en 15 a 23% de los casos es suspender el tratamiento antimicrobiano. Se recomienda instituir de inmediato las medidas específicas.
  - Para la infección leve o moderada se recomienda administrar metronidazol, 500 mg c/8 h por 10 días, y extender el tratamiento cuando la respuesta clínica es lenta.
  - Para los casos más graves (p. ej., >15 000 leucocitos/µL, creatinina sérica ≥1.5 veces la basal) el fármaco de elección es la vancomicina (125 mg VO c/6 h por 10 a 14 días).
- *Infección recurrente:* la primera recurrencia se trata igual que el episodio inicial.
  - En la segunda recurrencia se administra un régimen gradual de vancomicina (125 mg c/6 h por 10 a 14 días, luego cada 12 h por una semana, luego diariamente durante una semana y por último cada dos a tres días por dos a ocho semanas).
  - No existe un régimen terapéutico tradicional para las recurrencias múltiples. Se puede repetir el régimen gradual de vancomicina administrando este fármaco (500 mg c/6 h por 10 días) con *Saccharomyces boulardii* (500 mg c/12 h por 28 días), tratamiento secuencial con vancomicina (125 mg c/6 h durante 10 a 14 días) seguido por rifamixina (400 mg c/12 h por 2 semanas), tratamiento con nitazoxanida (500 mg c/12 h por 10 días) o tratamiento con inmunoglobulina por IV (400 mg/kg). Con base en ensayos clínicos recientes que han resultado exitosos, el trasplante fecal se está utilizando en los casos de recurrencias.
- *Infección fulminante:* el manejo médico se complica por la dificultad para hacer llegar los antibióticos orales a la luz intestinal en la zona del íleon. La vancomicina (administrada por sonda nasogástrica y por enema de retención), combinada con metronidazol IV, se ha utilizado con cierto éxito, así como la tigeciclina IV. La colectomía puede salvar la vida.



Para una revisión más detallada, véase LaRocque RC, Ryan ET, Calderwood SB: Enfermedades diarreicas infecciosas agudas e intoxicación bacteriana por alimentos, cap. 160, p. 852; Gerding DN, Johnson S: Infección por *Clostridium difficile*, incluso colitis pseudomembranosa, cap. 161, p. 857; Russo TA, Johnson JR: Enfermedades ocasionadas por bacilos entéricos gram-negativos, cap. 186, p. 1025; Pegues DA, Miller SI: Salmonelosis, cap. 190, p. 1049; Sansonetti PJ, Bergounioux J: Shigelosis, cap. 191, p. 1055; Blaser MJ: Infecciones causadas por *Campylobacter* y organismos relacionados, cap. 192, p. 1058; Waldor MK, Ryan ET: Cólera y otros vibriones, cap. 193, p. 1061; Prentice MB: Plaga y otras infecciones por *Yersinia*, cap. 196, p. 1070; Parashar UD, Glass RI: Gastroenteritis viral, cap. 227, p. 1285; Andrade M, Reed SL: Amebiasis e infección por amebas de vida libre, cap. 247, p. 1363; y Weller PF: Infecciones intestinales por protozoarios y tricomoniasis, cap. 254, p. 1405, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

83 Infecciones de transmisión sexual y del aparato reproductor

PRINCIPIOS GENERALES

- A nivel mundial, la mayor parte de los adultos se contagian cuando menos una vez en su vida, de alguna infección de transmisión sexual (STI).
- Hay tres factores que determinan la rapidez inicial de propagación de cualquier STI dentro de una población: la frecuencia de exposición sexual de personas susceptibles a ser infectadas; la eficiencia de la transmisión por cada exposición y la duración de la infectividad de las personas contagiadas.
- La atención y tratamiento de STI inician con la valoración de riesgos, luego, métodos diagnósticos o de detección inicial, tratamiento basado en el síndrome para abarcar las causas más probables y prevención y control. Los cuatro elementos del control son la identificación del contacto, el aseguramiento de que el paciente cumple estrictamente con el tratamiento, y el consejo sobre disminución de riesgos que incluye la recomendación de usar preservativo y el suministro de este último.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS

URETRITIS EN VARONES

Microbiología y epidemiología

Casi todos los casos son causados por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*. Otros microorganismos causales son *Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis* y el virus del herpes simple (HSV). *Chlamydia* causa 30 a 40% de los casos de uretritis no gonocócica (NGU). *M. genitalium* es la causa probable de muchos casos de NGU en que no participa *Chlamydia*.

Manifestaciones clínicas

La uretritis en los varones se manifiesta por secreción por la uretra, disuria o ambos síntomas, por lo regular sin poliaquiuria.

Diagnóstico

El cuadro inicial incluye una secreción mucopurulenta por la uretra, que puede "exprimirse" de tal conducto; como otra posibilidad, la extensión de exudado uretral teñida por método de Gram, que contiene ≥5 polimorfonucleares/campo de 1 000 ×, confirma el diagnóstico.

- Puede realizarse sedimentación por centrifugado, de los primeros 20 a 30 mL de orina expulsada en lugar de la tinción de Gram.
- *N. gonorrhoeae* se puede identificar provisionalmente si se identifican diplococos intracelulares gramnegativos en las muestras teñidas con método de Gram.
- La primera orina expulsada por la mañana debe utilizarse en pruebas de amplificación de ácido nucleico "múltiple" (NAAT) en busca de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

TRATAMIENTO URETRITIS EN VARONES

- Es importante el tratamiento pronto de la uretritis mientras se reportan los resultados de laboratorio.
  - Salvo que se hayan descartado las otras enfermedades de este tipo, la gonorrea se trata con una sola dosis de ceftriaxona (250 mg IM) más azitromicina (1 g VO en dosis única), y la infección por *Chlamydia* se trata con azitromicina (1 g VO dosis única) o doxiciclina (100 mg cada 12 h por siete días); la azitromicina puede ser más eficaz contra *M. genitalium*.
  - Los cónyuges o compañeros sexuales del caso índice deben someterse al mismo tratamiento.
- En el caso de recurrencia de síntomas: si hay una nueva exposición se trata otra vez al paciente y a su compañero sexual. Si no hubo nueva exposición se considera que ha ocurrido

infección por *T. vaginalis* (se realiza cultivo o NAAT del exudado uretral obtenido por aplicador y de la primera orina de la mañana) o infección por *M. genitalium* o *Ureaplasma* resistentes a doxiciclina. En esta situación se considera la posibilidad de utilizar metronidazol o tinidazol (dosis única de 2 g VO) más azitromicina (1 g VO una vez al día), y la azitromicina resulta en especial importante si este fármaco no se utilizó en el episodio inicial.

EPIDIDIMITIS

Microbiología

En varones sexualmente activos <35 años de edad la epididimitis es causada por *C. trachomatis* y con menor frecuencia por *N. gonorrhoeae*.

- En adultos mayores o despúes de introducción de instrumentos en las vías urinarias, los más comunes son los patógenos de dichas vías.
- En los varones que practican el coito rectal activo las Enterobacteriaceae pueden ser los microorganismos patógenos.

Manifestaciones clínicas

La epididimitis aguda (casi siempre unilateral) causa dolor espontáneo y a la palpación del epidídimo, e hinchazón, con síntomas o signos de uretritis o sin ellos. Es importante diferenciar la epididimitis de otras entidades como torsión, tumor o traumatismo testicular. Si los síntomas persisten luego del tratamiento, se sospecha un tumor de dichas glándulas o enfermedad granulomatosa crónica (p. ej., tuberculosis).

TRATAMIENTO EPIDIDIMITIS

- La ceftriaxona (250 mg IM una vez) seguida de doxiciclina (100 mg VO c/12 h por 10 días), son eficaces contra la epididimitis causada por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.
- No se recomiendan ya las cefalosporinas orales ni las fluoroquinolonas, por la resistencia cada vez mayor que ha surgido de *N. gonorrhoeae*.
- Si se sospecha la presencia de Enterobacteriaceae como la causa y se detecta a tales organismos en el cultivo de orina, se puede administrar levofloxacina (500 mg VO por 10 días).

URETRITIS O SÍNDROME URETRAL EN MUJERES

Microbiología y manifestaciones clínicas

C. trachomatis, N. gonorrhoeae y en ocasiones HSV causan uretritis sintomática, conocida como *síndrome uretral* en mujeres, que se caracteriza por disuria "interna" (por lo común sin urgencia para la micción ni poliaquiuria), piuria, y ausencia de *Escherichia coli* y otros patógenos del aparato urinario con recuento $\geq 10^2$/mL en la orina.

Diagnóstico

Es necesario identificar infecciones por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* con métodos específicos (como NAAT de secreciones vaginales obtenidas con hisopo).

TRATAMIENTO URETRITIS (SÍNDROME URETRAL) EN MUJERES

Consúltese Uretritis en varones, en párrafos anteriores.

INFECCIONES VULVOVAGINALES

Microbiología

Las infecciones vulvovaginales son causadas por microorganismos diversos que incluyen *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (en particular cuando causan cervicitis), *T. vaginalis, Candida albicans, Gardnerella vaginalis* y HSV.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones vulvovaginales abarcan cuadros específicos muy diversos y al inicio cada uno tiene diferentes manifestaciones.

- El hecho de que la propia mujer señale de modo espontáneo la expulsión de exudado vaginal anormal sugiere tricomoniasis o vaginosis bacteriana (BV).
  - La *tricomoniasis* se caracteriza por irritación vulvar y secreción vaginal homogénea, blanquecina o amarillenta profusa, con pH que corresponde típicamente a ≥5.
  - La *vaginosis bacteriana* se caracteriza por olor desagradable de la vagina e incremento leve o moderado de una secreción vaginal homogénea, blanquecina o grisácea, que cubre de manera uniforme las paredes vaginales y que tiene de manera típica pH >4.5.
  - La tricomoniasis vaginal y la vaginitis bacteriana al inicio del embarazo, se vinculan con parto prematuro.
- Entidades patológicas de la vulva como el herpes genital o la candidiasis vulvovaginal causan prurito en esos órganos, ardor, irritación o lesiones, así como disuria externa (conforme la orina pasa por la vulva inflamada o áreas de lesión epitelial) o dispareunia vulvar.

Diagnóstico

La valoración de las manifestaciones vulvovaginales incluye exploración pélvica (examen con espéculo) y estudios diagnósticos rápidos y sencillos.

- El examen de la secreción vaginal anormal incluye la medición de su pH, percepción de un olor "a pescado" después de mezclar el material con hidróxido de potasio al 10% (vaginosis bacteriana); en la revisión microscópica, identificación de tricomonas móviles, células "características de la vaginosis" (células del epitelio vaginal recubiertas de microorganismos cocobacilares), cuando se mezclan con solución salina, o en el estudio microscópico, hifas o pseudohifas cuando se agrega hidróxido de potasio al 10% (candidosis vaginal).
- Por medio de una sonda de DNA (el método Affirm) es posible detectar *T. vaginalis, C. albicans* y números cada vez mayores de *G. vaginalis*. Ya se encuentra disponible un NAAT para *T. vaginalis.*

TRATAMIENTO INFECCIONES VULVOVAGINALES

- *Candidosis vulvovaginal*: son eficaces el miconazol (un solo óvulo vaginal de 1 200 mg); clotrimazol (2 comprimidos vaginales de 100 mg cada día por tres días), o fluconazol (150 mg VO una vez al día).
- *Tricomoniasis*: son eficaces el metronidazol (2 g VO una vez) o el tinidazol. La norma asistencial es tratar a los compañeros sexuales con el mismo régimen lo que reduce el riesgo de reinfección.
- *Vaginosis bacteriana*: son eficaces metronidazol (500 mg VO c/12 h por siete días) o crema de clindamicina al 2% (un aplicador completo en el interior de la vagina todas las noches por siete días), o metronidazol en gel al 0.75% (un aplicador completo en el interior de la vagina c/12 h por 5 días); la recurrencia es frecuente independientemente del régimen de tratamiento.

CERVICITIS MUCOPURULENTA

Microbiología

Los agentes causales primarios son *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y *N. genitalium*. Como aspecto interesante, prácticamente en la mitad de los casos son negativos los NAAT de tales patógenos, de HSV y de *T. vaginalis*.

Manifestaciones clínicas

La cervicitis mucopurulenta constituye la "compañera asintomática" de la uretritis en varones y en consecuencia de la inflamación del epitelio cilíndrico y el subepitelio del conducto endocervical.

Diagnóstico

La endocervicitis o inflamación del conducto endocervical se manifiesta por secreción mucopurulenta amarilla en el orificio cervical, y en ella hay ≥20 polimorfonucleares/campo de 1 000×, en la

tinción de Gram del moco cervical. La presencia de diplococos gramnegativos intracelulares identificados con la tinción de Gram del moco cervical es un signo específico, pero su sensibilidad es <50% en cuanto a gonorrea; por tal razón, siempre está indicada la práctica de NAAT correspondientes a *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

TRATAMIENTO CERVICITIS MUCOPURULENTA

Véase "Uretritis en varones" en párrafos anteriores.

ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA (PID)

Microbiología

Los agentes más implicados en PID aguda (infección que asciende desde el cuello uterino o la vagina hasta el endometrio, las trompas de Falopio o ambos órganos) incluye las causas primarias de la endocervicitis (como *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*); otros microorganismos (como *N. genitalium,* especies de *Prevotella*, peptoestreptococos, *E. coli, Haemophilus influenzae* y estreptococos del grupo B) causan 25 a 33% de los casos.

Epidemiología

En 2011 hubo 90 000 consultas médicas, causadas por PID, en Estados Unidos; cada año hay alrededor de 70 000 a 100 000 hospitalizaciones por esa causa.

- Entre los factores de riesgo de que surja PID están cervicitis, vaginosis bacteriana, antecedente de salpingitis o "duchas" vaginales recientes, menstruación y la colocación reciente de un dispositivo anticonceptivo intrauterino (IUD).
- El consumo de anticonceptivos orales disminuye el riesgo.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales dependen de la magnitud de propagación de la infección.

- *Endometritis*: desde el comienzo hay dolor en la línea media del abdomen y expulsión anormal de sangre por la vagina. El movimiento del cuadrante inferior, los anexos o el cuello uterino, o el dolor abdominal por rebote, son menos intensos en mujeres con endometritis sola que en aquellas que tienen también salpingitis.
- *Salpingitis*: las manifestaciones evolucionan desde la cervicitis mucopurulenta hasta la endometritis, para después causar dolor pélvico y abdominal en ambos cuadrantes inferiores causado por la salpingitis. En caso de surgir peritonitis aparecen náusea, vómito y se intensifica el dolor abdominal a la palpación.
- *Perihepatitis* (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis): se sabe que 3 a 10% de las mujeres muestran inicialmente dolor espontáneo y a la palpación de tipo pleurítico en la mitad superior del vientre, sensibilidad en el cuadrante superior derecho, por inflamación perihepática. Muchos casos son causados por salpingitis por clamidia.
- *Periapendicitis*: en promedio, 5% de las mujeres tienen serositis apendicular sin afectación de la mucosa intestinal, como consecuencia de salpingitis por gonococos o clamidios.

Diagnóstico

En la revisión con espéculo se advierten signos de cervicitis mucopurulenta en la mayoría de las mujeres con PID de origen gonocócico o por clamidias; por lo regular se identifican también, con la palpación y el movimiento, dolor del cuello uterino, del fondo del útero, dolor anormal en anexos o los tres tipos de molestias. Es importante estudiar por medio de NAAT todas las muestras endocervicales obtenidas con aplicador, en busca de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA

- El tratamiento empírico de la PID debe emprenderse en mujeres jóvenes con actividad sexual o en otras que están en peligro de mostrar dicha entidad y que muestran dolor pélvico o la zona baja del vientre sin otra explicación, y también dolor con el movimiento del cuello uterino, la matriz o anexos.

- Se considera la hospitalización cuando: 1) no hay certeza del diagnóstico ni se pueden descartar urgencias quirúrgicas; 2) la mujer está embarazada; 3) se sospecha la presencia de abscesos en el aparato genital de la mujer; 4) la enfermedad grave impide el tratamiento extrahospitalario; 5) la mujer tiene infección por VIH; 6) la persona no puede cumplir ni tolera el régimen extrahospitalario o 7) la paciente no mejora con el tratamiento ambulatorio.
- *Régimen extrahospitalario o ambulatorio*: son eficaces la ceftriaxona (250 mg IM una vez) *y además* doxiciclina (100 mg VO c/12 h por 14 días), y además metronidazol (500 mg VO c/12 h por 14 días). Las mujeres tratadas en el esquema extrahospitalario deben ser revaloradas clínicamente en término de 72 h.
- *Regímenes parenterales*: el tratamiento parenteral con los regímenes que se muestran debe realizarse ≥48 h después de la mejoría clínica. Habrá que completar un ciclo de 14 días con doxiciclina (100 mg VO c/12 h); si se utiliza el régimen con clindamicina la dosis es 450 mg VO c/6 h.
  - Cefotetán (2 g IV c/12 h), o cefoxitina (2 g IV c/6 h), y además doxiciclina (100 mg por vías IV/VO c/12 h)
  - Clindamicina (900 mg IV cada 8 h), y además gentamicina (dosis inicial de 2.0 mg/kg por vías IV/IM seguidas de 1.5 mg/kg cada 8 h).
- Es importante valorar a los varones cónyuges o compañeros, y tratarlos en forma empírica contra las infecciones por gonococos y clamidia.

Pronóstico

Las secuelas tardías incluyen infecundidad (11% después de un solo episodio de PID; 23% después de dos episodios y 54% después de tres episodios o más); embarazo ectópico (incremento de siete veces en el riesgo); dolor pélvico crónico y salpingitis repetitiva.

LESIONES ULCEROSAS EN GENITALES

En Estados Unidos, las causas más frecuentes son herpes, sífilis y chancroide genitales. Véase el **cuadro 83-1** y las secciones sobre patógenos individuales, respecto a manifestaciones clínicas específicas. Las mujeres que tienen úlceras persistentes en genitales, que no muestran resolución con tratamiento antimicrobiano dirigido contra un síndrome particular, deben someterse a valoración serológica de VIH, si no se había realizado tal estudio. El tratamiento inmediato (antes de que se disponga de los resultados de las pruebas) suele ser apropiado para mejorar la respuesta, disminuir la posibilidad de transmisión y proteger a las mujeres que no volverán a las visitas de vigilancia.

PROCTITIS, PROCTOCOLITIS, ENTEROCOLITIS Y ENTERITIS

Microbiología y epidemiología

La transmisión de HSV, *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* [que incluyen las cepas de linfogranuloma venéreo (LGV) de *C. trachomatis*] durante el coito anorrectal pasivo causa muchos casos de proctitis infecciosas en mujeres y en varones que tienen relaciones sexuales con otros varones (MSM). La proctocolitis de transmisión sexual suele provenir de la afectación por especies de *Campylobacter* o *Shigella*. En varones sin infección por VIH la enteritis suele ser atribuible a la infección por *Giardia lamblia*.

Manifestaciones clínicas

El dolor anorrectal y la expulsión de exudado mucopurulento y sanguinolento por esa vía sugiere proctitis o proctocolitis. Hay mayor posibilidad de que la proctitis ocasione tenesmo y estreñimiento, pero la proctocolitis y la enteritis más a menudo ocasionan diarrea.

- La proctitis por HSV y la proctocolitis por LGV causan dolor y fiebre intensos y manifestaciones de orden general.
- La radiculopatía de raíces sacras con retención de orina o disfunción del esfínter anal se acompañan de infección primaria por HSV.

Diagnóstico

Es importante practicar anoscopia para explorar la mucosa rectal y la presencia de exudado, y obtener muestras de este último, para el diagnóstico.

CUADRO 83-1 Características clínicas de las úlceras en genitales

Característica	Sífilis	Herpes	Chancroide	Linfogranuloma venéreo	Donovanosis
Periodo de incubación	9-90 días	2-7 días	1-14 días	3 días-6 semanas	1-4 semanas (incluso 6 meses)
Lesiones primarias tempranas	Pápula	Vesícula	Pústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
Número de lesiones	Por lo común una	Múltiples	Por lo común múltiples, pero pueden coalescer	Por lo común una; a menudo no se le detecta a pesar de la linfadenopatía	Variable
Diámetro	5-15 mm	1-2 mm	Variable	2-10 mm	Variable
Bordes	Demarcados netamente, elevados, redondos u ovales	Eritematoso	"Socavados", irregulares y en "desgarradura"	Elevados, redondos u ovales	Elevados, irregulares
Profundidad	Superficiales o profundos	Superficial	Excavada	Superficial o profundo	Elevados
Base	Lisa, no purulenta, relativamente avascular	Serosa, eritematosa no vascular	Purulenta, sangra fácilmente	Variable, no vascular	Roja y aterciopelada y sangra fácilmente
Induración	Firme	Ninguna	Blanda	Ocasionalmente firme	Firme
Dolor	Poco común	Duele frecuentemente al tacto	Por lo común duele mucho al tacto	Variable	Poco común
Linfadenopatía	Firme, no dolorosa al tacto, bilateral	Firme, dolorosa al tacto a menudo bilateral con el episodio inicial	Dolor al tacto, puede supurar, ser loculada y por lo común unilateral	Dolor al tacto, puede supurar, loculada y por lo común unilateral	Ninguno; pseudobubas

Fuente: De RM Ballard, en KK Holmes *et al.* (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

TRATAMIENTO PROCTITIS, PROCTOCOLITIS, ENTEROCOLITIS Y ENTERITIS

- Mientras se esperan los resultados, los pacientes deben recibir tratamiento empírico contra gonorrea y clamidiosis con ceftriaxona (250 mg IM una vez), seguida de doxiciclina (100 mg c/12 h por siete días); se inicia el tratamiento contra sífilis o herpes, según esté indicado.
- Si se sospecha o se demuestra proctitis por LGV, se puede administrar doxiciclina (100 mg VO c/12 h por 21 días).

PATÓGENOS INDIVIDUALES

GONORREA

Microbiología

N. gonorrhoeae, el agente causal de la gonorrea es un microorganismo no esporulado, no móvil, gramnegativo, que prolifera en forma aislada o en pares (como diplococo).

Epidemiología

Los casi 311 000 casos notificados en Estados Unidos en 2012 probablemente representan la mitad de la cifra real de enfermos (subnotificación), por el autotratamiento y el tratamiento inespecífico sin un diagnóstico basado en datos de laboratorio.

- En Estados Unidos, 60% de los casos notificados son de mujeres de 15 a 19 años y varones de 20 a 24 años.
- La gonorrea se transmite de varones a mujeres con mayor eficacia que la situación contraria, y 50 a 70% de las mujeres que se contagian de la enfermedad lo hacen durante un solo encuentro sexual sin protección, con un varón infectado. En promedio, 66% de todos los varones infectados no presentan síntomas.
- Las cepas farmacorresistentes muestran distribución amplia. La penicilina, ampicilina y tetraciclina ya no son fármacos fiables y tampoco se recomienda el uso sistemático de las fluoroquinolonas. En Japón y algunos países de Europa se han aislado cepas altamente resistentes a ceftriaxona.

Manifestaciones clínicas

Salvo en el caso de la enfermedad diseminada, los sitios de infección reflejan característicamente zonas que intervienen en el contacto sexual.

- La *uretritis* y la *cervicitis* tienen un periodo de incubación de dos a siete días y 10 días, respectivamente. Véase antes para detalles.
- La *gonorrea anorrectal* causa proctitis aguda en mujeres (por el desplazamiento del exudado cervicouterino al recto) y también en MSM.
- La *gonorrea faríngea* suele ser poco intensa y asintomática y es consecuencia del sexo oral-genital (típicamente fellatio). La infección faríngea casi siempre coexiste con la infección de genitales, muestra resolución espontánea y rara vez se transmite a los contactos sexuales.
- La *gonorrea oftálmica* por lo común es causada por autoinoculación y el cuadro inicial es con párpados muy inflamados, hiperemia, quemosis y secreción purulenta profusa.
- La *gonorrea en el embarazo* puede tener graves consecuencias para la gestante y el producto.
  - La salpingitis y PID, acompañan a la pérdida fetal.
  - La enfermedad en el tercer trimestre puede ocasionar rotura duradera de membranas, parto prematuro, corioamnionitis, inflamación del cordón umbilical, y septicemia del neonato.
  - La *oftalmía del neonato* es la forma más común de gonorrea en recién nacidos; es evitable por medio de pomadas oftálmicas aplicadas en forma profiláctica (como las que contienen eritromicina o tetraciclina), pero el tratamiento obliga a usar antibióticos con acción sistémica.
- La *artritis gonocócica* es consecuencia de diseminación de los microorganismos por bacteriemia gonocócica. El cuadro inicial abarca la fase bacteriémica (relativamente rara) o aparece artritis supurada que afecta una o dos articulaciones (muy a menudo rodillas, muñecas, tobillos y

codos) con tenosinovitis y lesiones cutáneas. Entre los factores de riesgo de que aparezca la enfermedad diseminada están la menstruación y las deficiencias de complemento del complejo de ataque de membrana (C5-C9).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la gonorrea se utiliza NAAT, cultivos y estudio microscópico (en busca de diplococos intracelulares) de muestras urogenitales. El NAAT de muestras de orina es más sensible Un solo cultivo de la secreción endocervical posee sensibilidad de 80 a 90%.

TRATAMIENTO GONORREA

Consúltese el **cuadro 83-2**.

CUADRO 83-2 Tratamiento recomendado en infecciones gonocócicas: guías de los CDC, 2010

Entidad diagnóstica	Tratamiento más indicado[a]
Infección gonocócica no complicada del cuello uterino, la uretra, la faringe[b] o el recto	
Regímenes de primera línea	Ceftriaxona (250 mg IM en una dosis) *más* Tratamiento contra *Chlamydia* si no se descarta la clamidiosis: Azitromicina (1 g VO, una dosis) *o* Doxiciclina (100 mg VO c/12 h por 7 días)
Otros regímenes[c]	Cefixima (400 mg VO, una dosis) *o* Ceftizoxima (500 mg IM, una dosis) *o* Cefotaxima (500 mg IM, una dosis) *o* Espectinomicina (2 g IM, una dosis)[d,e] *o* Cefotetán (1 g IM, dosis única) *y además* probenecida (1 g VO, dosis única)[d] *o* Cefoxitina (2 g IM, dosis única) *y además* probenecida (1 g VO, dosis única)[d]
Epididimitis	Ceftriaxona (250 mg IM, una vez) *seguida por* Doxiciclina (100 mg VO c/12 h por 10 días) es eficaz para la epididimitis debida a *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*.
Enfermedad pélvica inflamatoria (PID)	Consúltese el **capítulo 163**, **HPIM-19**
Paciente externo	Ceftriaxona (250 mg IM, una vez) *más* Doxiciclina (100 mg VO c/12 h por 14 días) *más* Metronidazol (500 mg VO c12/h por 14 días)

(*continúa*)

CUADRO 83-2 Tratamiento recomendado en infecciones gonocócicas: guías de los CDC, 2010 (*Continuación*)	
Entidad diagnóstica	**Tratamiento más indicado**[a]
Paciente interno	Cefotetan (2 g IV c/12 h) o cefoxitina (2 g IV c/6 h) *más* doxociclina (100 mg IV/VO c/12 h) *o* Clindamicina (900 mg IV c/8 h) *más* gentamicina (dosis de carga de 2.0 mg/kg IV/IM seguida por 1.5 mg/kg c/8 h)
Conjuntivitis gonocócica en el adulto	Ceftriaxona (1 g IM, dosis única)[f]
Oftalmía del neonato[g]	Ceftriaxona (25-50 mg/kg IV, en dosis única que no exceda de 125 mg)
Infección gonocócica diseminada[h]	
Tratamiento inicial[i]	
Paciente que tolera los fármacos β lactámicos	Ceftriaxona (1 g IM o IV c/24 h; recomendable) *o* Cefotaxima (1 g IV c/8 h) *o* Ceftizoxima (1 g IV c/8 h)
Pacientes alérgicos a los fármacos lactámicos β	Espectinomicina (2 g IM c/12 h)[d]
Tratamiento de continuación[i]	Cefixima (400 mg VO c/12 h)
Meningitis o endocarditis	Ceftriaxona (1-2 IV c/12 h) por 10-14 días (meningitis) o ≥4 semanas (endocarditis)[j]

[a] Rara vez hay ineficacia real del tratamiento con el régimen recomendado, y tal situación obliga a emprender valoración en busca de reinfección o pensar en otra entidad diagnóstica.
[b] La ceftriaxona es el único fármaco recomendable para tratar la infección faríngea.
[c] Las personas a las que se les brinda una alternativa de tratamiento deben regresar para una prueba de curación dirigida al sitio anatómico infectado, debe preferirse el cultivo al NAAT. Todos los cultivos positivos en la prueba de curación deben ser sometidos a prueba de resistencia a antibióticos.
[d] En la actualidad no se dispone o son muy escasas en Estados Unidos las dotaciones de espectinomicina, cefotetán y cefoxitina, que son fármacos alternativos.
[e] La espectinomicina puede ser ineficaz para tratar la gonorrea faríngea.
[f] Además del lavado del ojo infectado, con solución salina (una vez).
[g] La instilación ocular de un agente profiláctico en el recién nacido (p. ej., gotas de nitrato de plata al 1% o preparaciones oftálmicas que contengan eritromicina o tetraciclina) evita la oftalmía del recién nacido pero no es eficaz para su tratamiento, que requiere administración sistémica de antibióticos.
[h] La hospitalización está indicada si no hay certeza del diagnóstico, si la persona muestra artritis franca con derrame, o si es imposible confiar en ella para que cumpla con el tratamiento.
[i] Todos los regímenes iniciales deben continuarse 24 a 48 h después de que comience la mejoría clínica, y para esa fecha se puede cambiar a un fármaco oral (p. ej., cefixima o quinolona) si se documenta la susceptibilidad antimicrobiana en cultivo del agente causal. Si no se aísla el agente causal y el diagnóstico es seguro, entonces el tratamiento con ceftriaxona deberá continuar por al menos una semana. Se inicia tratamiento contra la clamidiosis (como se señala en párrafos anteriores) si no se ha podido descartar dicha infección.
[j] La hospitalización está indicada para descartar meningitis o endocarditis sospechada.

INFECCIONES POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Microbiología

C. trachomatis son bacterias intracelulares obligadas que se dividen en dos biovariedades: el tracoma y el linfogranuloma venéreo (LGV). La biovariedad del tracoma causa tracoma de ojos e infecciones urogenitales, en tanto que la del LGV origina linfogranuloma venéreo.

Epidemiología

La OMS calcula que a nivel mundial cada año se producen >106.4 millones de casos de infecciones por *C. trachomatis*. Los dos a tres millones de casos anuales calculados que se producen en Estados Unidos hacen de esta infección la más notificada en ese país.

Manifestaciones clínicas

Se ha observado que 80 a 90% de las mujeres y >50% de los varones con infecciones de genitales por *C. trachomatis* no muestran síntomas, en tanto que otros tienen síntomas muy leves.

- Manifestaciones como uretritis, epididimitis, cervicitis, salpingitis, PID y proctitis se revisan en párrafos anteriores.
- La artritis reactiva (conjuntivitis, uretritis y cervicitis, artritis y lesiones mucocutáneas) se observan en 1 a 2% de los casos NGU, de los cuales muchos son causados por *C. trachomatis*. Más de 80% de los pacientes tienen el fenotipo HLA-B27.
- El LGV es una enfermedad de transmisión sexual sistémica e invasora que en sujetos heterosexuales asume la forma inicial de linfadenopatía inguinal dolorosa e inicia dos a seis semanas después de una supuesta exposición. La periadenitis progresiva hace que surjan ganglios supurados y fluctuantes, y se produzcan múltiples fístulas húmedas. La resolución espontánea se produce después de varios meses. Véase cuadro 83-1 para más detalles clínicos.

Diagnóstico

Los métodos diagnósticos más indicados son los NAAT de orina o de material urogenital obtenido por aplicadores. Los estudios serológicos pueden ser útiles en el diagnóstico de LGV y neumonía neonatal causada por *C. trachomatis*, pero no son útiles para diagnosticar infecciones sin complicaciones en el aparato urogenital.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

- Consúltese "Síndromes específicos" en párrafos anteriores.
- La linfogranulomatosis venérea se trata con doxiciclina (100 mg VO c/12 h) o eritromicina base (500 mg VO c/6 h) por al menos tres semanas.

INFECCIONES POR MICOPLASMAS

Microbiología y epidemiología

Los micoplasmas son los microorganismos vivos de menor tamaño conocidos, que no poseen una pared propia. *M. hominis, M. genitalium, Ureaplasma parvum* y *U. urealyticum* ocasionan enfermedad del aparato urogenital. Tales microorganismos suelen estar presentes en la vagina de mujeres asintomáticas.

Manifestaciones clínicas

Los ureaplasmas son causa frecuente de NGU sin participación de *Chlamydia*. *M. hominis* y *M. genitalium* causan a veces PID; se ha dicho que *M. hominis* interviene en 5 a 10% de los casos de fiebre puerperal o después aborto.

Diagnóstico

El método más usado para detectar micoplasmas urogenitales es la reacción en cadena de polimerasa (PCR); es posible realizar cultivos, pero se realizan más bien en laboratorios especializados. Los estudios serológicos no son útiles.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR MICOPLASMAS

Las recomendaciones para tratar NGU y PID señaladas en párrafos anteriores también son válidas contra los micoplasmas de genitales.

SÍFILIS

Microbiología y epidemiología

Treponema pallidum subespecie *pallidum* (el microorganismo causal de la sífilis), es una espiroqueta fina con cuerpo rodeado por una membrana citoplásmica trilaminar. Los humanos constituyen el hospedador natural único y es imposible cultivar *in vitro* dicha espiroqueta.

- La enfermedad se contagia por contacto sexual con lesiones infectantes (chancro, placas en mucosa, erupción cutánea, condiloma plano); es menos frecuente el contagio extrasexual, por medio de contacto personal muy cercano, infección en útero, transfusión de sangre y trasplante de órganos.
- Cada año se producen casi 12 millones de infecciones nuevas en el mundo.
  - En Estados Unidos, en el año 2000 se notificaron 31 575 casos.
  - Los casos notificados de sífilis primaria y secundaria en combinación (que denotan mejor la actividad de la enfermedad) aumentaron de <6 000 en 2000 a 14 000 en 2012, y el trastorno afectó más bien a varones homosexuales, de los cuales muchos también tenían infección por VIH.
- Se sabe que 33 a 50% de los contactos sexuales de personas con sífilis infectante se infectan (cifra que destaca la importancia de tratar a todos los contactos sexuales de exposición reciente).

Patogenia

T. pallidum penetra las membranas mucosas intactas o con excoriaciones microscópicas, y en término de horas llega a los vasos linfáticos y la sangre hasta producir una infección de orden general y focos metastásicos. Después de un periodo de incubación promedio de 21 días (rango, dos a seis semanas) la lesión primaria (chancro) surge en el sitio de la inoculación y persiste de cuatro a seis semanas y cura en forma espontánea. Las manifestaciones generalizadas de parénquimas, de orden general y mucocutáneas de la sífilis secundaria surgen seis a ocho semanas después, pese a los altos títulos de anticuerpos, para ceder en cuestión de dos a seis semanas. Luego de un periodo de latencia, 33% de personas sin tratamiento terminan por mostrar la enfermedad terciaria (gomas sifilíticas, enfermedad cardiovascular o neurológica).

Manifestaciones clínicas

La sífilis evoluciona en tres fases con cuadros clínicos diferentes.

- *Sífilis primaria*: el signo característico es el chancro en el sitio de la inoculación (pene, recto, conducto anal, boca, cuello uterino o labios mayores), pero suele pasar inadvertido. Consúltese el cuadro 83-1 para detalles clínicos. La adenopatía regional puede persistir mucho después de que desapareció el chancro.
- *Sífilis secundaria*: las manifestaciones proteiformes de la fase secundaria incluyen lesiones mucocutáneas y linfadenopatía generalizada no dolorosa.
  - Las lesiones en la piel suelen ser sutiles, pero a menudo surgen máculas no pruriginosas de color rojo pálido o rosa, distribuidas ampliamente en el tronco y extremidades, incluidas las palmas y las plantas.
  - En las zonas intertriginosas o húmedas las pápulas se agrandan y muestran erosión hasta ocasionar lesiones amplias muy infectantes llamadas *condilomas planos*.
  - A veces hay erosiones superficiales de mucosas (*placas mucosas*) y síntomas de orden general (faringitis, fiebre, malestar general).
  - Entre los hallazgos menos frecuentes están hepatitis, nefropatía, artritis y manifestaciones oculares (como neuritis óptica, uveítis anterior o iritis).
- *Sífilis latente*: las personas sin manifestaciones clínicas pero positividad en los estudios serológicos de sífilis tienen enfermedad latente. La sífilis *latente temprana* se limita al primer año des-

pués de la infección, en tanto que la forma *latente tardía* se define como la que dura ≥1 año (o se desconoce la duración).

- *Sífilis terciaria*: las formas clásicas de la sífilis terciaria comprenden alteraciones neurosifilíticas, sífilis cardiovascular y gomas.
  - La *neurosífilis* constituye un continuo: en fase temprana después de la infección la enfermedad es asintomática pero evoluciona poco a poco hasta llegar a la paresia general y la tabes dorsal. La enfermedad sintomática tiene tres cuadros iniciales principales, que en la actualidad son raros (excepto en personas con infección avanzada por VIH). Al inicio, la sífilis *meníngea* se presenta con cefalea, náusea, vómito, rigidez del cuello, afectación de algún par craneal, convulsiones y cambios en el estado psíquico en término de un año de la infección. La sífilis *meningovascular* puede surgir incluso 10 años después de la infección, en forma de un pródromo encefalítico subagudo al que sigue un síndrome vascular progresivo gradual. La afectación *parenquimatosa* aparece alrededor de 20 años en el caso de la paresia general y 25 a 30 años, en el de la tabes dorsal. Un recurso mnemotécnico general para identificar la paresia es *p*ersonalidad, *a*fectos, *r*eflejos (hiperactivo), *o*jo (pupilas de Argyll Robertson que reaccionan a la acomodación pero no a la luz), *n*ivel sensitivo (impresión sensitiva falsa, ideas delirantes, alucinaciones); *i*ntelecto (deterioro de la memoria reciente y orientación, juicio crítico, cálculos y compenetración interior) y el *h*abla. La tabes dorsal es la desmielinización de las columnas posteriores de la médula, las raíces dorsales y los ganglios de dichas raíces, con una marcha atáxica de base amplia y golpeteo del pie contra el piso; parestesias, perturbaciones vesicales; impotencia, arreflexia y pérdida de la posición con dolor profundo y sensaciones de calor.
  - La *sífilis cardiovascular* aparece en casi 10%, de las personas no tratadas, 10 a 40 años después de la infección. La endarteritis obliterante de los vasa vasorum que nutren con sangre a los grandes vasos causa aortitis, reflujo aórtico, aneurisma sacciforme y estenosis de orificios coronarios.
  - Las *gomas* suelen ser lesiones solitarias que presentan inflamación granulomatosa con necrosis central. Los sitios frecuentes en que aparecen son la piel y el sistema osteomuscular; sin embargo, pueden afectar cualquier órgano (incluido el cerebro).
- *Sífilis congénita*: la sífilis se transmite durante todo el embarazo, pero la enfermedad del feto se manifiesta sólo después del cuarto mes de gestación. En toda embarazada se practican pruebas en busca de sífilis desde el inicio de la gestación.

Diagnóstico

Los elementos fundamentes del diagnóstico son las pruebas serológicas (treponémicas y no treponémicas); los cambios en los títulos de anticuerpos también pueden utilizarse para vigilar en forma seriada la respuesta al tratamiento.

- Los métodos serológicos no treponémicos que miden anticuerpos IgG e IgM contra el complejo antigénico de cardiolipina-lecitina-colesterol [p. ej., reagina plasmática rápida (RPR), del *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL)] son recomendables para la detección temprana o cuantificación de anticuerpos séricos. Después del tratamiento de la sífilis temprana se considera como respuesta adecuada, la disminución persistente del título ≥4 tantos.
- Se utilizan las pruebas treponémicas, incluida la técnica de aglutinación (como la prueba Serodia TP-PA), la prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA-ABS) y la enzima treponémica o ensayos de quimioluminiscencia (EIA/CIA) para confirmar los resultados de estudios no treponémicos, y no deben utilizarse en forma rutinaria debido a la alta tasa de positivos falsos. Los resultados siguen siendo positivos incluso después del tratamiento fructífero.
- La punción lumbar (LP) es recomendable en pacientes con sífilis y signos y síntomas neurológicos; RPR o título de VDRL ≥1:32 o sospecha de ineficacia terapéutica o en el caso de pacientes infectados de VIH, con recuento de linfocitos T $CD4^+$ <350 células/μL.
  - El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) señala pleocitosis (>5 leucocitos/μL) y mayores concentraciones proteínicas (>45 mg/100 mL). La positividad del VDRL en el LCR es específica pero no sensible; FTA no absorbida es sensible pero no específica. FTA no absorbida negativa descarta neurosífilis.
- En personas con sífilis se realizan valoraciones en busca de enfermedad por VIH.

CUADRO 83-3 Recomendaciones para el tratamiento de la sífilis[a]

Etapa de la sífilis	Pacientes no alérgicos a la penicilina	Pacientes con alergia confirmada a la penicilina[b]
Primaria, secundaria o latente temprana	*LCR normal o no examinado*: penicilina G benzatínica (1 dosis IM de 2.4 millones de unidades [mU]). *LCR anormal*: tratar igual que en la neurosífilis.	*LCR normal o no examinado*: clorhidrato de tetraciclina (500 mg VO c/6 h) o doxiciclina (100 mg VO c/12 h) durante 2 semanas. *LCR anormal*: tratar de igual manera que la neurosífilis.
Latente tardía (o latente de duración incierta), forma cardiovascular o terciaria benigna	*LCR normal o no examinado*: penicilina G benzatínica (2.4 millones de unidades [mU] IM cada semana durante 3 semanas). *LCR anormal*: tratar igual que la neurosífilis.	*LCR normal y pacientes sin infección por VIH*: clorhidrato de tetraciclina (500 mg VO c/24 h) o doxiciclina (100 mg VO c/12 h) por 4 semanas *LCR normal y paciente infectado por VIH*: desensibilización y tratamiento con penicilina si no hay seguridad de que el paciente cumpla las órdenes médicas. *LCR anormal*: tratar igual que la neurosífilis.
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	Penicilina G cristalina acuosa (18-24 mU/día IV, aplicada en dosis de 3-4 mU c/6 h o goteo continuo) por 10-14 días *o* penicilina G procaínica acuosa (2.4 mU/día IM) *y además*, probenecida VO (500 mg c/24 h), ambos por 10-14 días	Desensibilización y tratamiento con penicilina.[c]
Sífilis en el embarazo	Según la etapa	Desensibilización y tratamiento con penicilina

[a] Consúltese el texto respecto a indicaciones para el examen del LCR.
[b] Se debe a la resistencia corroborada a macrólidos por parte de muchas cepas de *T. pallidum* en Estados Unidos, Europa y China; por esa razón habrá que utilizar azitromicina u otros macrólidos con cautela, sólo cuando es imposible el tratamiento con penicilina o doxiciclina. La azitromicina no debe utilizarse en varones homosexuales o en embarazadas.
[c] Datos escasos sugieren que puede utilizarse ceftriaxona (2 g/día IM o IV durante 10-14 días); sin embargo, es posible la reactividad cruzada entre la penicilina y la ceftriaxona.
Fuente: Con autorización de 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention.

TRATAMIENTO SÍFILIS

- Véase el cuadro 83-3 respecto a recomendaciones terapéuticas.
- La reacción de Jarisch-Herxheimer es un fenómeno impresionante contra el tratamiento y es más frecuente cuando éste inicia en el caso de la sífilis primaria (en promedio, 50% de los pacientes) o secundaria (casi 90%). La reacción se acompaña de fiebre, escalofríos, mialgias, taquicardia, cefalea, taquipnea y vasodilatación. Las manifestaciones ceden en término de 2 a 24 h sin tratamiento.
- La respuesta al tratamiento se vigila por medio de cuantificación de los títulos de RPR o VDRL a los 6 y 12 meses en la sífilis primaria y en la secundaria; y a los 6, 12 y 24 meses en la enfermedad terciaria o en la forma latente.

- Los pacientes infectados por VIH deben someterse a nuevos estudios serológicos a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses, sea cual sea la etapa de la sífilis.
- Se considera repetir el tratamiento si las repuestas serológicas no son adecuadas (disminución persistente de ≥4 tantos), o si persisten los signos clínicos o reaparecen. En los pacientes con tales características se examinan el LCR, y si es anormal, se inicia el tratamiento correspondiente a neurosífilis, y el tratamiento de la forma latente tardía si dicho líquido es normal.
- En la neurosífilis tratada se cuantifica cada seis meses el número de células en el LCR, hasta que sea normal. En pacientes sin infección por VIH tratados adecuadamente, la pleocitosis o incremento del número de células en el LCR, disminuye a lo normal en cuestión de tres a 12 meses.

INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Microbiología y epidemiología

El virus del herpes simple es una partícula lineal de DNA de doble cadena con dos subtipos (HSV-1 y HSV-2).

- La exposición a HSV en superficies mucosas o zonas excoriadas de la piel permite la penetración del virus a las células de la epidermis y la dermis, su réplica, la penetración en las neuronas y la propagación en las neuronas y la distribución "centrífuga" por todo el cuerpo.
- Más de 90% de los adultos norteamericanos tiene anticuerpos contra HSV-1, el cumplir 40 años; 15 a 20% de la población tiene anticuerpos contra HSV-2, con una prevalencia mayor en los países con bajos ingresos.
- El estado de portador no identificado de HSV-2 y la reactivación asintomática frecuente del virus del aparato genital induce la propagación ininterrumpida de la enfermedad por HSV.
- Las lesiones en genitales causadas por HSV-1 tienen índices de recidiva menores en el primer año (en promedio, 55%) de las causadas por HSV-2 (casi 90%).

Manifestaciones clínicas

Consúltese el cuadro 83-1 en busca de detalles clínicos. Los episodios iniciales del herpes genital por HSV-1 y HSV-2 son similares en sus manifestaciones y pueden acompañarse de fiebre, cefalea, malestar general y mialgias. Más de 80% de las mujeres con herpes genital primario muestran afectación del cuello uterino o de la uretra. Los síntomas locales comprenden dolor, disuria, secreción vaginal y uretral y dolor de ganglios linfáticos inguinales a la palpación.

Diagnóstico

El método diagnóstico más preciso es aislar HSV en cultivo hístico o demostrar sus antígenos o su DNA en material de raspado de lesiones. Se ha utilizado cada vez más la PCR para detectar DNA de HSV y es más sensible que el cultivo de material obtenido de mucosas. Se ha descrito en detalle la tinción de material de raspado de la base de la lesión con tinciones de Wright, Giemsa (preparación de Tzanck) o Papanicolaou para detectar células gigantes o inclusiones intranucleares, pero muchos clínicos no tienen experiencia ni capacidad para realizarlas, y aún más, ellas no diferencian entre HSV y VZV.

TRATAMIENTO INFECCIONES EN GENITALES POR HSV

- *Primeros episodios*: el aciclovir VO (400 mg c/8 h); el valaciclovir (1 g c/12 h) o el famciclovir (250 mg c/12 h) por siete a 14 días.
- *Episodios recurrentes sintomáticos:* son eficaces el aciclovir VO (800 mg c/8 h por dos días); el valaciclovir (500 mg c/12 h por tres días), o el famciclovir (750 o 1 000 mg c/12 h por 1 día; 1 500 mg una vez o 500 mg inmediatamente, seguidos de 250 mg c/12 h por tres días) para acortar eficazmente la duración de la lesión.
- *Supresión de episodios recurrentes*: por vía oral se administran aciclovir (400-800 mg c/12 h) o valaciclovir (500 mg diariamente). Las personas que tengan >9 episodios por año deben ingerir valaciclovir (1 g diariamente o 500 mg c/12 h) o famciclovir (250-500 mg c/12 h). El valaciclovir diariamente al parecer es más eficaz para disminuir la dispersión subclínica de virus, que el famciclovir diario.

CHANCROIDE (INFECCIÓN POR *HAEMOPHILUS DUCREYI*)

H. ducreyi es el agente etiológico del chancroide, infección de transmisión sexual que se caracteriza por úlceras en genitales y adenitis inguinal. Además de ser causa de morbilidad en sí mismo, el chancroide aumenta la eficiencia de transmisión y el grado de susceptibilidad a la infección por VIH. Consúltese el cuadro 83-1 en busca de detalles clínicos. La identificación *H. ducreyi* en cultivo del material de lesiones confirma el diagnóstico; comienza a popularizarse la PCR. Es posible diagnosticar chancroide cuando hay manifestaciones clínicas compatibles con esta infección (p. ej., la presencia de una o más úlceras genitales dolorosas) así como pruebas negativas para sífilis y la infección por VSH.

TRATAMIENTO CHANCROIDE (INFECCIÓN POR *HAEMOPHILUS DUCREYI*)

- En Estados Unidos los regímenes recomendados por los CDC incluyen azitromicina VO (1 g una vez), ciprofloxacino (500 mg cada 12 h por tres días), la administración IM de ceftriaxona (250 mg una vez) y la eritromicina base (500 mg VO tres veces durante una semana).
- Es necesario identificar y tratar a los compañeros sexuales con quienes hubo relación en los 10 días anteriores al comienzo de los síntomas, independientemente de estos últimos.

DONOVANOSIS (INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA GRANULOMATIS*)

Microbiología y epidemiología

La donovanosis, conocida también como *granuloma inguinal* es causado por *Klebsiella granulomatis*. La infección es endémica de Papúa Nueva Guinea, parte del sur de África, India, la Guyana Francesa, Brasil y comunidades de aborígenes en Australia; en Estados Unidos se han notificado pocos casos.

Manifestaciones clínicas

Consúltese el cuadro 83-1 para detalles clínicos. Se han descrito cuatro tipos de lesiones: 1) la clásica lesión ulcerogranulomatosa que sangra fácilmente cuando se le toca; 2) una úlcera hipertrófica o verrugosa con bordes elevados irregulares; 3) una úlcera necrótica fétida que causa destrucción hística y 4) una lesión esclerótica o cicatrizal con tejido fibroso y cicatrizal. En 90% de los pacientes hay afectación de genitales, y de la región inguinal en 10%.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa en la identificación de los típicos cuerpos de Donovan (quistes intracitoplásmicos gramnegativos llenos de cuerpos que se tiñen fuertemente y que pueden tener una imagen de "alfiler de seguridad") dentro de grandes mononucleares en extensiones de material de las lesiones o muestras de biopsia. También se realiza PCR.

TRATAMIENTO DONOVANOSIS (INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA GRANULOMATIS*)

Los pacientes deben tratarse con azitromicina (1 g el primer día para seguir con 500 mg/d por siete días o 1 g cada semana por cuatro semanas); otro esquema consiste en un ciclo de 14 días con doxiciclina (100 mg c/12 h); trimetoprim-sulfametoxazol (960 mg c/12 h); eritromicina (500 mg cada 6 h) o tetraciclina (500 mg c/6 h). Si se selecciona alguno de los regímenes de 14 días de tratamiento habrá que vigilar a los pacientes hasta que hayan curado del todo las lesiones.

INFECCIONES POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (HPV)

Microbiología

Los virus de papiloma son virus sin cubierta con un genoma de DNA circular de doble cadena. Se han identificado más de 100 tipos de HPV y los tipos individuales se acompañan de manifestaciones clínicas específicas. Por ejemplo, HPV 16 y 18 son los que guardan un vínculo más importante y neto con los cánceres cervicouterino y anal, ocasionando entre 70 y 85% y casi 90% de casos, respectivamente; y los tipos 6 y 11 de HPV causan verrugas anogenitales (*condilomas acuminados*).

Epidemiología y manifestaciones clínicas

- El HPV se transmite por relaciones sexuales, sexo oral y existe la posibilidad de que se transmita al tocar los genitales de la pareja.
- El intervalo entre la infección inicial y el diagnóstico de cáncer vinculado con HPV puede ser >20 años, ya que la infección por HPV acelera la progresión del cáncer.
- La apariencia física de las verrugas varía de acuerdo a su ubicación anatómica y pueden ser desde pápulas suaves en la vulva, hasta placas elevadas, queratóticas y pigmentadas en el pene.
- Las infecciones cervicales por HPV subclínicas son frecuentes, mientras que las pacientes con cáncer cervical presentan desde el inicio carcinomas que sangran con facilidad; en el caso de carcinomas más avanzados se presentan lesiones ulceradas o lesiones exofíticas.
- El cáncer anal se presenta en forma típica como un sangrado rectal y dolor, así como la sensación de una masa, aunque 20% de los pacientes no tienen síntomas.

Diagnóstico

Muchas de las verrugas visibles se diagnostican con exactitud por datos de la anamnesis y la exploración física solos. La citología mediante extendido en la prueba de Papanicolau es el método más utilizado para el diagnóstico de cáncer cervicouterino y se realiza cada tres años comenzando a los 21 años de edad; en el caso de mujeres >30 años, el intervalo de estudio puede alargarse a cinco años si la prueba de DNA para HPV que se realiza en forma conjunta resulta negativa. No existe consenso respecto a la forma de dar seguimiento al cáncer anal.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

- Muchas lesiones muestran resolución espontánea. El tratamiento actual no es totalmente eficaz y algunos fármacos causan efectos secundarios.
- El tratamiento administrado por el personal asistencial incluye crioterapia, ablación quirúrgica; interferón intralesional o cirugía con láser.
- El tratamiento por el propio paciente incluye la aplicación de podofilox (solución al 0.05% o gel o crema al 0.15% dos veces al día por tres días; el tratamiento anterior se repite incluso cuatro veces, con un lapso de cuatro días entre uno y otro tratamiento); imiquimod (crema al 5% o al 3.75% aplicada tres veces/semana incluso por 16 semanas); y sinecatequinas (ungüento al 15% aplicado cada 8 h hasta por 4 meses).

Prevención

Se cuenta en el comercio con una vacuna cuadrivalente (Gardasil, Merck) que contiene los tipos 6, 11, 16 y 18 de HPV, y otra vacuna bivalente que contiene los tipos 16 y 18. El CDC recomienda el uso de la vacuna cuadrivalente a niños y niñas entre 11 y 12 años de edad así como también a mujeres entre 13 y 26 años de edad que no hubieran completado la serie previamente.



Para una revisión más detallada, véase Marrazzo JM, Holmes KK: Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico, cap. 163, p. 869; Ram S, Rice PA: Infecciones gonocócicas, cap. 181, p. 1003; Murphy TF: Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella*, cap. 182, p. 1010; O'Farrell N: Donovanosis, cap. 198e; Lukehart SA: Sífilis, cap. 206, p. 1132; Hardy RD: Infecciones por micoplasmas, cap. 212, p. 1163; Gaydos CA, Quinn TC: Infecciones por clamidia, cap. 213, p. 1165; Corey L: Infecciones por virus del herpes simple, cap. 216, p. 1175; y Ermel AC, Brown DR: Infecciones por virus del papiloma humano, cap. 222, p. 1197, en Harrison, *Principios de Medicina Interna*, 19a ed.

84 Infecciones de la piel, partes blandas, articulaciones y huesos

INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

Las infecciones de las partes blandas se diagnostican más bien por los datos de la anamnesis cuidadosa (p. ej., evolución cronológica, viajes, exposición a animales, mordeduras, traumatismos, entidades médicas primarias) y la exploración física detenida (aspecto de las lesiones y su distribución). El tratamiento de las infecciones comunes de la piel (dermatosis) se resume en el cuadro 84-1; el tratamien-

CUADRO 84-1 Tratamiento de las infecciones más comunes de la piel

Diagnóstico / Entidad patológica	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo	Consúltese también capítulo(s)
Mordedura de animal (profilaxia o infección temprana)[a]	Amoxicilina/ clavulanato, 875/125 mg VO c/12 h	Doxiciclina, 100 mg VO c/12 h	27
Mordedura de animal[a] (infección establecida)	Ampicilina/ sulbactam, 1.5-3 g IV c/6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h, *y además* Ciprofloxacino, 400 mg IV c/12 h *o* Cefoxitina, 2 g IV c/6 h	27
Angiomatosis bacilar	Eritromicina, 500 mg VO c/6 h	Doxiciclina, 100 mg VO c/12 h	91
Herpes simple (genital primario)	Aciclovir, 400 mg VO c/8 h durante 10 días	Famciclovir, 250 mg VO c/8 h por 5-10 días *o* Valaciclovir, 1 000 mg VO c/12 h por 10 días	99
Herpes zoster (hospedador inmunocompetente >50 años de vida)	Aciclovir, 800 mg VO cinco veces al día por 7-10 días	Famciclovir, 500 mg VO c/8 h por 7-10 días *o* Valaciclovir, 1 000 mg VO c/8 h por 7 días	99
Celulitis (estafilocócica o estreptocócica[b, c])	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV c/4-6 h	Cefazolina, 1-2 g IV c/8 h *o* Ampicilina/sulbactam 1.5-3 g IV c/6 h, *o* Eritromicina, 0.5-1 g IV c/6 h, *o* Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h	86, 87

(*continúa*)

CUADRO 84-1 Tratamiento de las infecciones más comunes de la piel (*Continuación*)

Diagnóstico / Entidad patológica	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo	Consúltese también capítulo(s)
Infección cutánea por MRSA[d]	Vancomicina, 1 g IV c/12 h	Linezolida, 600 mg IV c/12 h	86
Fascitis necrosante (estreptococo del grupo A[b])	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h *y además* Penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *y además* Cefalosporina (primera o segunda generación)	87
Fascitis necrosante (aerobios y anaerobios en combinación)	Ampicilina, 2 g IV c/4 h, *y además* Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h *y además* Ciprofloxacino, 400 mg IV c/6-8 h	Vancomicina, 1 g IV c/6 h *y además* Metronidazol, 500 mg IV c/6 h *y además* Ciprofloxacino, 400 mg IV c/6-8 h	92
Gangrena gaseosa	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h *y además* Penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4-6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h *y además* Cefoxitina, 2 g IV c/6 h	92

[a] *Pasteurella multocida*, especie que por lo común está presente en las mordeduras de perros y gatos, es resistente a cefalexina, dicloxacilina, clindamicina y eritromicina. *Eikenella corrodens*, bacteria que suele estar presente en las mordeduras de humanos, es resistente a clindamicina, penicilinas resistentes a penicilinasa, y metronidazol, pero es sensible a trimetoprim-sulfametoxazol y a las fluoroquinolonas.

[b] La frecuencia de resistencia del *Streptococcus* del grupo A a la eritromicina suele ser de 5%, en promedio, en Estados Unidos, pero en otros países ha alcanzado niveles de 70-100%. Muchos (no todos) de los estreptococos del grupo A resistentes a eritromicina son susceptibles a la clindamicina. Aproximadamente 90% de las cepas de *Staphylococcus aureus* son sensibles a la clindamicina, pero la resistencia —tanto la intrínseca como la inducida— va en aumento.

[c] Las infecciones nosocomiales graves por *S. aureus* o las de origen comunitario con el mismo microorganismo que no mejoran con los antibióticos β-lactámicos recomendados en este cuadro, pueden ser causadas por cepas resistentes a la meticilina, lo cual obliga a cambiar a vancomicina, daptomicina o linezolida.

[d] Algunas cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) conservan su sensibilidad a la tetraciclina y a la trimetoprim-sulfametoxazol. Tratamientos alternativos contra MRSA son daptomicina (4 mg/kg IV c/24 h) o tigeciclina (dosis inicial de 100 mg seguidas de 50 mg IV c/12 h).

to parenteral por lo regular se continúa hasta que hayan mejorado los signos y síntomas de orden general. Los tipos de lesiones cutáneas incluyen las siguientes:

1. *Vesículas*: surgen por proliferación de los microorganismos, por lo común los virus, dentro de la epidermis (como el caso de VZV, HSV, virus coxsackie, poxvirus y *Rickettsia akari*).
2. *Ampolla o flictena*: causada por microorganismos toxígenos. Entidades diferentes afectan niveles cutáneos distintos; por ejemplo, el síndrome de epidermólisis estafilocócica aguda o de "piel escaldada" y la necrólisis epidérmica tóxica hacen que se desprendan el estrato córneo y el estrato germinativo, respectivamente. Las ampollas también aparecen en la fascitis necrosante, la gangrena gaseosa e infecciones por *Vibrio vulnificus*.

3. *Costras:* el impétigo causado por *Streptococcus pyogenes* (impétigo contagioso) o por *Staphylococcus aureus* (impétigo ampollar) suele comenzar por una fase ampollosa antes de que aparezca la costra pardo-dorada. Las costras también aparecen en algunas micosis sistémicas, infecciones dermatofíticas y micobacteriosis cutánea. Es importante identificar el impétigo contagioso, por su relación con la glomerulonefritis posestreptocócica.
4. *Foliculitis*: infección localizada de los folículos pilosos que suele ser causada por *S. aureus*. La "foliculitis por agua caliente" es un cuadro difuso causado por *Pseudomonas aeruginosa*. Los esquistosomas aviarios de agua dulce originan una reacción alérgica después de penetrar en los folículos capilares que ocasiona la llamada "sarna de los nadadores".
5. *Pápulas y nódulos*: lesiones elevadas de la piel que aparecen en formas diferentes y pueden ser causadas por *Bartonella henselae* (linforreticulosis benigna y angiomatosis bacilar); *Treponema pallidum*, virus de papiloma humano, micobacterias y helmintos.
6. Úlceras, con escaras o sin ellas: pueden ser causadas por carbunco cutáneo, tularemia ulceroganglionar, peste y micobacteriosis. Las lesiones ulceradas en los genitales pueden ser causadas por chancroide (dolorosas) o sífilis (indoloras).
7. *Erisipelas:* hinchazón rojiza intensa de la cara o las extremidades de inicio súbito con bordes indurados y definidos, dolor intenso y evolución rápida. La causa exclusiva es *S. pyogenes*.

CELULITIS

- *Patogenia*: las bacterias penetran en la epidermis por medio de "fisuras" en la piel, en forma accidental (como cortes, excoriaciones, quemaduras) o yatrógenas (como incisiones quirúrgicas, introducción de catéteres IV). El área en expansión del eritema puede ser causada por las toxinas extracelulares, la respuesta inmunitaria del hospedador o ambos factores, y no el número cada vez mayor de bacterias.
- *Microbiología*: los agentes causales incluyen la flora comensal (como *S. aureus, S. pyogenes*) o una gran variedad de flora exógena; con esta última, los datos detallados de la anamnesis y los epidemiológicos permiten identificar la causa.
  - Ejemplos de bacterias exógenas que causan celulitis son los siguientes: *Pasteurella multocida* después de mordedura de un gato o un perro; *Capnocytophaga canimorsus* después de mordedura de un perro; *Eikenella corrodens* después de mordedura de humano; *P. aeruginosa*, junto con el ectima gangrenoso en individuos neutropénicos, una lesión penetrante (pinchazo de un clavo) o foliculitis por agua caliente; *Aeromonas hydrophila* después de un desgarro dentro de agua dulce o *Erysipelothrix rhusiopathiae* después de estar en contacto con cerdos y peces domésticos.
- *Manifestaciones clínicas*: este trastorno inflamatorio agudo de la piel se caracteriza por dolor localizado, eritema, hinchazón y calor.
  - La celulitis causada por *S. aureus* suele propagarse desde un punto central de la infección localizada, como un absceso o un cuerpo extraño infectado y se le conoce como "celulitis purulenta".
  - *S. pyogenes* causa un proceso difuso de propagación rápida, a menudo con fiebre y linfangitis.
- *Diagnóstico*: por medio de tinción de Gram y cultivo se puede identificar el microorganismo causal si existen drenaje, una herida abierta o una "puerta" neta de penetración. La aspiración o el material de biopsia del borde principal del tejido celulítico confirma el diagnóstico sólo en 20% de los casos.
- *Tratamiento*: consúltese el cuadro 84-1.

FASCIITIS NECROSANTE

- *Patogenia*: la infección, manifiesta o inadvertida es consecuencia de la pérdida de la integridad de la piel o de las barreras mucosas y a veces surge en casos de cáncer, un divertículo, hemorroides o una grieta anal.
  - En el caso de infecciones sin una puerta neta de entrada, según se piensa, la bacteriemia transitoria "siembra" sitios en que han ocurrido traumatismos no penetrantes (como contusiones, distensión muscular).

  - La infección se propaga hasta la aponeurosis profunda y por planos aponeuróticos a través de conductos venosos y linfáticos.
- *Microbiología*: la fascitis necrosante es causada por *S. pyogenes*, bacterias anaeróbicas y aeróbicas combinadas o *Clostridium perfringens*; las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) que generan la leucocidina de Panton-Valentine, según reportes, constituyen una causa ocasional.
- *Manifestaciones clínicas*: la evolución cronológica de las manifestaciones cutáneas (p. ej., ampollas violáceas; piel necrótica y fríable; induración; edema pardo) depende de que la infección haya iniciado en plano superficial (inicio rápido) o en estructuras más profundas (inicio más lento).
  - Al principio de la evolución de la enfermedad, los únicos signos pueden ser dolor intenso y fiebre inexplicable.
  - La trombosis de los vasos sanguíneos en las papilas dérmicas origina isquemia de nervios periféricos y anestesia de la zona afectada.
  - En etapas ulteriores el aspecto del enfermo es de un cuadro tóxico y a menudo aparecen choque e insuficiencia de múltiples órganos.
- *Diagnóstico*: se basa en el cuadro clínico inicial; otros hallazgos pueden incluir el gas detectado en tejidos profundos por estudios imagenológicos (en particular por especies de clostridios, pero rara vez por *S. pyogenes*) y concentraciones muy altas de creatina fosfocinasa en suero (en el caso de que también aparezca miositis).
- *Tratamiento*: es esencial la exploración quirúrgica de urgencia hasta la aponeurosis profunda y los músculos, con eliminación del tejido necrótico. En el cuadro 84-1 se plantean recomendaciones para la antibioticoterapia coadyuvante.

MIOSITIS/MIONECROSIS

- *Manifestaciones clínicas y microbiología*: las infecciones que afectan los músculos tienen manifestaciones diversas según su origen.
  - *Miositis*: puede ser causada por bacterias (clostridios, estreptococos); virus (virus de influenza, de dengue o coxsackie), o parásitos (*Trichinella, Taena solium, Toxoplasma*). El cuadro suele manifestarse por mialgias pero el dolor puede ser intenso en la afectación por virus coxackie, *Trichinella* e infecciones bacterianas.
  - *Piomiositis*: infección muscular localizada causada a menudo por *S. aureus*, frecuente en zonas tropicales, y sin que se detecte en forma típica algún sitio de entrada.
  - *Mionecrosis*: puede ser causada por especies de clostridios (*C. perfringens, C. septicum, C. histolyticum, C. sordellii*) o combinaciones de bacterias aeróbicas y anaeróbicas. La mionecrosis suele provenir de traumatismo; sin embargo, a veces en individuos con neutropenia, cánceres de tubo digestivo o diverticulosis surge gangrena espontánea (por lo común causada por *C. septicum*). La mionecrosis del útero, causada en forma característica por *C. sordellii*, se observa en mujeres después de aborto espontáneo o inducido médicamente y en puérperas sanas; la infección casi siempre es letal a corto plazo porque no se manifiestan signos clínicos de localización o éstos son escasos.
- *Diagnóstico y tratamiento*: conlleva fin diagnóstico y terapéutico la intervención quirúrgica de urgencia para visualizar estructuras profundas, obtener materiales para cultivo y antibioticogramas, extirpar tejido necrótico y aminorar la tensión del compartimiento mioaponeurótico.
  - La antibioticoterapia empírica debe orientarse contra posibles causas, p. ej., vancomicina (1 g IV c/12 h) contra la piomiositis, y ampicilina/sulbactama (2-3 g IV c/6 h) en infecciones mixtas por aerobios-anaerobios.
  - Para el tratamiento de la mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa), consúltese el cuadro 84-1.

ARTRITIS INFECCIOSA

- *Patogenia*: las articulaciones se infectan por microorganismos provenientes de la sangre (siembra hematógena, la vía más común), por propagación desde un sitio vecino de infección, o por inoculación directa (como ocurre durante traumatismos o cirugía). La infección bacteriana aguda destruye rápidamente el cartílago articular como consecuencia de mayor tensión en el interior de la articulación y la respuesta inmunitaria inducida en el hospedador.

- *Microbiología*: los agentes etiológicos predominantes difieren con la edad de los pacientes; en adultos de cualquier edad el microorganismo no gonocócico más común es *S. aureus*.
  - En niños <5 años de edad, *S. aureus, S. pyogenes* y *Kingella kingae* predominan.
  - En adultos jóvenes, el factor causal más frecuente es *Neisseria gonorrhoeae*.
  - En los adultos, predomina *S. aureus*, pero en 33% de los casos en adultos mayores y ancianos predominan bacilos gramnegativos, neumococos y estreptococos β hemolíticos.
  - Otras causas de artritis séptica comprenden *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), tuberculosis y otras micobacteriosis, micosis (como coccidioidomicosis, histoplasmosis) e infecciones por virus (infección por virus de rubeola, parotiditis, hepatitis B o parvovirus).
- *Epidemiología y manifestaciones clínicas*: los factores de riesgo y el cuadro inicial difieren en cuanto a que la causa sea *N. gonorrhoeae*.
  - *Artritis bacteriana no gonocócica*: el riesgo aumenta en sujetos con artritis reumatoide, diabetes mellitus, en los que se someten a corticoterapia o a hemodiálisis, con cánceres y con el uso de drogas IV.
    - En 90% de los pacientes el ataque se limita a una articulación, muy a menudo la rodilla, y le siguen en frecuencia la cadera, el hombro, la muñeca y el codo; los usuarios de drogas IV tienen también a menudo afectación de articulaciones espinales, sacroilíacas o esternoclaviculares.
    - Los enfermos tienen dolor moderado o intenso, derrames, disminución del arco de movimiento y fiebre.
  - *Artritis gonocócica*: las mujeres tienen una posibilidad dos a tres veces mayor que los varones de presentar infección gonocócica diseminada (DGI) y artritis, en particular durante la menstruación y el embarazo (cap. 83).
    - La infección gonocócica diseminada (DGI) se manifiesta inicialmente por fiebre, escalofríos, erupciones y síntomas articulares (*artritis migratoria*). Las manifestaciones cutáneas y articulares son consecuencia de la reacción inmunitaria a gonococos circulantes y del depósito de complejos inmunitarios, de tal forma que los cultivos de líquido sinovial siempre son negativos.
    - En la artritis gonocócica verdadera (que casi siempre surge después de DGI) por lo común hay afectación de una sola articulación (cadera, rodilla, tarso o carpo).
  - *Infecciones de prótesis articulares*: complican 1 a 4% del reemplazo articular y por lo común se adquieren durante la operación o en fase perioperatoria.
    - El cuadro inicial agudo se observa en el caso de infecciones por *S. aureus*, estreptococos piógenos y bacilos entéricos.
    - El cuadro inicial indolente se identifica en infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos y por difteroides.
  - *Artritis reactiva*: ocurre en alrededor de 1 y 2%, después de casos de uretritis no gonocócica y de infecciones entéricas (*Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni, Salmonella* spp.), respectivamente. Sólo un corto número de pacientes tiene los demás signos clásicos propios de la artritis reactiva que incluyen uretritis, conjuntivitis, uveítis, úlceras de la boca y erupciones.
- *Diagnóstico*: si hay dudas y preocupación por la infección articular, es esencial estudiar el líquido sinovial de la articulación afectada. Se advierte "traslape" considerable en el recuento celular, y ello se debe a las causas diferentes, pero son menos las entidades diagnósticas si se practica el cultivo de líquido sinovial y se estudia en busca de cristales (para descartar gota y pseudogota).
  - El líquido sinovial *normal* contiene <180 células/μL (predominantemente mononucleares). La *infección bacteriana aguda* de las articulaciones hace que el recuento de células en líquido sinovial sea, en promedio, de 100 000 células/μL (límites, 25 000 a 250 000/μL), y de ellas, >90% son polimorfonucleares. En la *artritis gonocócica* el líquido sinovial contiene >50 000 células/μL, pero los resultados de la tinción de Gram suelen ser negativos y los cultivos de líquido sinovial son positivos en <40% de los casos. Es importante cultivar material de otros sitios de la mucosa para diagnosticar gonorrea. Los individuos con artritis séptica causada por *micobacterias* u *hongos* pueden tener 10 000 a 30 000 células/μL en el líquido sinovial, de las cuales 50 a 70% son polimorfonucleares. El recuento celular en el líquido sinovial en caso de *artritis inflamatorias no infecciosas* típicamente es de 30 000 a 50 000 células/μL.
  - Es importante realizar la tinción de Gram de líquido sinovial, y la inyección directa en los recipientes para cultivo de sangre mejorará el índice de confirmación diagnóstica de los cultivos de este líquido.

- Los cultivos de sangre muestran positividad en 50 a 70% de los casos causados por *S. aureus* pero la frecuencia de positividad es menor en el caso de otros microorganismos.
- En las radiografías simples se identifican hinchazón de partes blandas, ensanchamiento del espacio interarticular y desplazamiento de planos hísticos por la cápsula distendida. El angostamiento del espacio intraarticular y las erosiones óseas sugieren enfermedad avanzada.

TRATAMIENTO ARTRITIS INFECCIOSA

- Se necesita drenar el pus y los restos necróticos para curar la infección y evitar la destrucción del cartílago, la aparición de artritis degenerativa posinfecciosa y deformidades o inestabilidad articular.
- Con una cefalosporina de la tercera generación (cefotaxima, 1 g por vía IV c/8 h) o ceftriaxona (1 a 2 g por vía IV c/24 h) se obtiene protección empírica adecuada contra muchas de las infecciones de origen comunitario en adultos, si en las extensiones no se identifica micoorganismos. Habrá que utilizar vancomicina (1 g por vía IV c/12 h) para cubrir la posibilidad de afectación por MRSA si en la extensión se detectan cocos grampositivos.
  - En los usuarios de drogas IV y otros sujetos susceptibles se considera el tratamiento contra microorganismos gramnegativos como *P. aeruginosa*.
  - Si se identifica el patógeno por el cultivo, el tratamiento se ajusta con arreglo a la bacteria específica y los datos del antibiograma.
- El tratamiento de *S. aureus* debe realizarse durante cuatro semanas; el de bacilos gramnegativos entéricos, dura tres a cuatro semanas y el de neumococos o estreptococos, dos semanas. El tratamiento de la artritis gonocócica se inicia con ceftriaxona (1 g/día) hasta la mejoría; dependiendo de la sensibilidad del aislado, el ciclo de siete días se completa con una fluoroquinolona VO (como ciprofloxacino, 500 mg dos veces al día) o amoxicilina (500 mg tres veces al día).
- Las infecciones de prótesis articulares se tratan con cirugía y antibióticos en altas dosis por vía IV por cuatro a seis semanas. A menudo se extrae la prótesis; para evitar esta decisión se deben administrar antibióticos a fin de suprimir la infección. El ciclo de tres a seis meses con ciprofloxacino y rifampicina ha producido buenos resultados en infecciones de prótesis articulares por *S. aureus*, relativamente breves, aunque aún se necesitan estudios prospectivos que confirmen la eficacia del régimen.

OSTEOMIELITIS

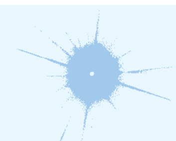
- *Patogenia y epidemiología*: la osteomielitis se puede clasificar por la patogenia, la duración de la infección, localización de la infección o si está presente alguna prótesis. Típicamente es causada por difusión hematógena, la propagación directa de un foco contiguo de infección posterior a una cirugía y como una infección secundaria en casos de insuficiencia vascular o alguna neuropatía concomitante (p. ej., diabetes). El foco primario más frecuente suele ser el tracto urinario, la piel y las partes blandas, los sitios de cateterización intravascular y el endocardio. La osteomielitis hematógena en adultos por lo general conduce a infección vertebral, con 6.5 casos/100 000 a edades >70 años.
- *Microbiología*: independientemente de la ubicación anatómica involucrada, *S. aureus* es el germen que con mayor frecuencia causa la enfermedad, provocando entre 40 y 50% de los casos.
  - Los bacilos gramnegativos con causantes de 10–20% de los casos.
- *Manifestaciones clínicas*: los pacientes, en términos generales, tienen una enfermedad febril con dolor espontáneo localizado y a la palpación. El antecedente de cirugía o traumatismo en la región afectada (incluso en épocas remotas) debe despertar la sospecha.
- *Diagnóstico*: pueden ser necesarios estudios radiográficos y a veces la obtención de muestras de lesiones con técnica penetrante, para confirmar el diagnóstico.
  - Los cultivos de sangre resultan positivos en 30 a 78% de los casos, con tasas más bajas cuando el paciente ha recibido antibióticos con anterioridad.
  - La CT y en particular la MRI de rastreo brindan mayor sensibilidad para detectar la osteomielitis.
- *Tratamiento*: el **cuadro 84-2** incluye los antibióticos para tratar la osteomielitis en ausencia de implantes.

CUADRO 84-2 Antibioticoterapia para el tratamiento de osteomielitis en adultos sin implantes[a]

Microorganismo	Antimicrobiano (Dosis,[b] vía)
Staphylococcus spp.	
Sensible a meticilina	Naficilina u oxacilina[c] (2 g IV c/ 6 h) ***seguido de*** Rifampina (300-450 mg VO c/12 h *más* Levofloxacina (750 mg VO c/24 h o 500 mg VO c/12 h)
Resistente a meticilina	Vancomicina[d] (15 mg/kg IV c/12 h) *o* daptomicina (>6-8 mg/kg IV c/24 h) ***seguido de*** Rifampina (300-450 mg VO c/12 h) ***más*** Levofloxacina (750 mg VO c/24 h o 500 mg VO c/12 h) o TMP-SMX[e] (1 pastilla de doble potencia VO c/8 h) *o* ácido fusídico (500 mg VO c/8 h)
Streptococcus spp.	*Penicilina* G[c] (5 millones de unidades IV c/6 h) *o* ceftriaxona (2 g IV c/24 h)
Enterobacteriaceae	
Sensible a quinolona	Ciprofloxacina (750 mg VO c/24 h)
Resistente a quinolona[f]	Imipenem (500 mg IV c/6 h)
Pseudomonas aeruginosa	Cefepime *o* ceftazidima (2 g IV c/8 h) *más* un aminoglucósido[g] ***o*** Piperacilina-tazobactam (4.5 g IV c/8 h) *más* un aminoglucósido[g] por 2-4 semanas ***seguido de*** ciprofloxacina[h] (750 mg VO c/12h)
Bacterias anaeróbicas	Clindamicina (600 mg IV c/6-8 h) por 2-4 semanas ***seguido de*** Clindamicina[i] (300 mg VO c/6 h)

[a] A menos que se indique lo contrario, la duración del tratamiento es de seis semanas por lo común.
[b] Todas las dosificaciones son para adultos con función renal normal.
[c] Cuando el paciente presenta hipersensibilidad de tipo tardío a la penicilina, se puede administrar cefuroxima (1.5 g IV c/6-8 h). Cuando el paciente presenta hipersensibilidad inmediata a la pencilina, esta última debe remplazarse por vancomicina (1 g IV c/12 h).
[d] Concentración de vancomicina ideal en estado de equilibrio: 15-20 μg/mL.
[e] Trimetoprim-sulfametoxazol. Una pastilla de doble potencia contiene 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol.
[f] Inclusive aislados producen un espectro extendido de β lactamasa.
[g] No se ha probado aún la necesidad de añadir un aminoglucósido. Sin embargo, su adición puede disminuir el riesgo de la aparición de resistencia a β lactámicos.
[h] La lógica detrás del inicio del tratamiento con ciprofloxacina sólo después del pretratamiento con un lactámico β es el aumento en el riesgo de que surja resistencia a quinolona en presencia de una carga bacteriana alta.
[i] En forma alternativa, es posible utilizar penicilina G (5 millones de unidades IV c/6 h) o ceftriaxona (2 g IV c/24 h) contra anaerobios gram-positivos (p. ej., *Propionibacterium acnes*), y metronidazol (500 mg IV/VO c/8 h) contra anaerobios gram-negativos (p. ej., *Bacteroides* spp.).
Fuente: Tomado de W Zimmerli: *N Engl J Med* 362:1022, 2010. © Massachusetts Medical Society. Reimpreso con autorización.

- No hay consenso en cuanto a la vía óptima y la duración del tratamiento, pero el mínimo recomendado es un ciclo de tratamiento IV por seis semanas para la osteomielitis aguda; Si existe evidencia que indica eficacia clínica de un antibiótico oral al cual el organismo es sensible y si el paciente presenta función intestinal normal (sin vómito), es posible hacer la transición de la vía IV a VO.
- La medición seriada de marcadores de inflamación (como la tasa de eritrosedimentación y la concentración de proteína C reactiva) puede constituir un marcador indirecto (subrogado) de la respuesta al tratamiento en algunas infecciones (en particular en casos causados por *S. aureus*).
- En la osteomielitis crónica y en casos que involucran prótesis se requiere por lo general de la intervención quirúrgica.



Para una revisión más detallada, véase Stevens DL: Infecciones de la piel, músculos y tejidos blandos, cap. 156, p. 827; Madoff LC: Artritis infecciosa, cap. 157, p. 833; y Zimmerli W: Osteomielitis, cap. 158, p. 838, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

85 Infecciones por Neumococco

MICROBIOLOGÍA

- *Streptococcus pneumoniae* (el neumococo) es un coco gram-positivo que crece en cadenas, causa α-hemólisis en agar sangre, es soluble en bilis y es sensible a la optoquina.
- Casi cada aislado clínico tiene una cápsula de polisacáridos que protege a la bacteria de la fagocitosis en ausencia de anticuerpos tipo-específicos; se han identificado hasta 93 cápsulas distintas.

EPIDEMIOLOGÍA

- En países industrializados, los niños son los principales transmisores del neumococo: 20 a 50% de niños <5 años tienen colonización nasofaríngea asintomática con *S. pneumoniae* (comparado con 5 a 15% de jóvenes y adultos de edad mediana). Las tasas de colonización para todos los grupos de edad son aún mayores en los países de bajos ingresos.
- La tasa de enfermedad por neumococo varía con la estación (mayor en invierno), género (mayor para varones), y la enfermedad subyacente (p. ej., disfunción esplénica; enfermedad respiratoria crónica, cardiaca, hepática y del riñón; inmunodepresión).
- La introducción y el uso generalizado (en países industrializados) de vacunas de neumococo conjugadas ha producido un cambio espectacular en la epidemiología de la enfermedad invasiva por neumococo; las tasas han caído más de 75% entre lactantes y escolares en Estados Unidos.

PATOGENIA

- La colonización nasofaríngea puede persistir por varios meses, lo que causa el desarrollo de IgG sérica tipo-específica que conduce finalmente a la erradicación del neumococo de la nasofa-

ringe. En consecuencia, la enfermedad por neumococo suele asociarse con adquisición reciente de un nuevo serotipo colonizador.
- Una vez que la nasofaringe se coloniza, la bacteria se disemina a través del torrente sanguíneo a sitios distantes (p. ej., cerebro, articulaciones, huesos) o localmente a áreas contiguas (p. ej., oído medio, pulmones).
- La producción local de citocinas, en especial después de infecciones virales recurrentes, facilita la adherencia del neumococo; los factores bacterianos como peptidoglucano y ácido teicóico inducen inflamación, lo que resulta en una patología característica, que permite la invasión bacteriana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por neumococo dependen del sitio de la infección y la duración de la enfermedad.

Neumonía

La neumonía por neumococo (el síndrome por neumococo grave más común) es difícil de distinguir de la neumonía de otras causas sobre la base de los hallazgos clínicos.

- Los pacientes por lo general presentan fiebre, aparición abrupta de disnea y tos, y producción de esputo.
  - Los pacientes también presentan dolor torácico pleurítico, escalofríos o mialgias.
  - Entre los ancianos, los síntomas son menos específicos, con confusión y malestar general, pero sin fiebre o tos.
- En la exploración física, los adultos pueden mostrar taquipnea (>30 resp/min) y taquicardia, crepitaciones en la auscultación torácica, y matidez a la percusión del tórax en las áreas de consolidación.
  - En algunos casos puede haber hipotensión, respiración bronquial, frote pleural o cianosis.
  - Si la pleura diafragmática está afectada puede ocurrir dolor abdominal superior.
- La neumonía por neumococo por lo general se diagnostica con tinción de Gram y cultivo de esputo.
  - Mientras se obtienen los resultados del cultivo, la radiografía de tórax (que por lo común muestra consolidación lobular o segmentada) puede proporcionar alguna evidencia adicional, aunque podría resultar normal al inicio del curso de la enfermedad o con deshidratación.
  - Los cultivos de sangre son positivos para neumococo en <30% de casos.
  - Es común la leucocitosis (>15 000/μL); se documenta leucopenia en <10% de casos y se asocia con un mal pronóstico.
  - El estudio de antígeno de neumococo en orina positivo tiene un alto valor predictivo entre adultos, en quienes la prevalencia de la colonización nasofaríngea es baja.
- Ocurre empiema en <5% de los casos y se debe considerar cuando un derrame pleural se acompaña de fiebre y leucocitosis luego de cuatro a cinco días de tratamiento adecuado con antibióticos. El líquido pleural con pus franca, bacterias o pH ≤7.1 indica empiema y requiere drenado enérgico.

Meningitis

S. pneumoniae es una de las causas más comunes de meningitis en adultos y niños. La meningitis por neumococo se puede presentar como un síndrome primario o como una complicación de otras enfermedades por neumococo (p. ej., otitis media, fractura de cráneo infectada, bacteremia). La meningitis por neumococo no se distingue de otras causas de meningitis piogénica.

- Los pacientes presentan fiebre, cefalea, rigidez de cuello, fotofobia y en ocasiones, convulsiones y confusión.
- En la exploración física, los pacientes tienen apariencia tóxica, alteración del estado de conciencia, bradicardia e hipertensión (indicativa de incremento en la presión intracraneal). En una pequeña fracción de pacientes adultos se pueden presentar los signos de Kernig o Brudzinski o parálisis de pares craneales (en especial, de los pares III y VI).

- El diagnóstico de la meningitis por neumococo se basa en el examen del factor estimulante de colonias (CSF), que muestra proteínas y recuento leucocítico elevados, aumento y una concentración reducida de glucosa; el agente etiológico puede identificarse por cultivo, pruebas de antígeno o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Un cultivo de sangre positivo para *S. pneumoniae* junto con manifestaciones clínicas de meningitis también se considera confirmatorio.

Otros síndromes invasivos

S. pneumoniae puede afectar virtualmente cualquier sitio del cuerpo y causar síndromes invasivos, incluyendo bacteremia, osteomielitis, artritis séptica, endocarditis, pericarditis y peritonitis. La aproximación diagnóstica esencial consiste en obtener el fluido del sitio de infección mediante técnicas estériles y examinar por tinción de Gram, por cultivo, y cuando sea relevante por ensayo de antígeno capsular o por PCR.

Síndromes no invasivos

La sinusitis y la otitis media son dos de los síndromes no invasivos más comunes causados por *S. pneumoniae*; el último es el síndrome por neumococo más común y en la mayoría de los casos afecta a niños pequeños. Véase capítulo 58 para más detalles.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR NEUMOCOCO

- La penicilina continúa siendo la base del tratamiento para enfermedades causadas por aislados sensibles de neumococo, con dosis diarias en un rango de 50 000 U/kg para infecciones menores, y 300 000 U/kg para meningitis. Los macrólidos y las cefalosporinas constituyen alternativas para los pacientes alérgicos, pero más allá de eso, no ofrecen ventajas sobre la penicilina.
- La frecuencia de cepas resistentes a β-lactámicos está aumentando, y por lo general, las recomendaciones de antibióticos se basan en la concentración inhibidora mínima contra el aislado, en particular en casos de enfermedad invasiva.

NEUMONÍA

- *Tratamiento para pacientes ambulatorios:* amoxicilina (1 g VO c/8 h) es eficaz para casi todos los casos de neumonía por neumococo. Las fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacina, 500 a 750 mg/d; o moxifloxacina, 400 mg/d) también son eficaces en Estados Unidos, aunque son mucho más costosas que la amoxicilina. La clindamicina y azitromicina tienen eficacia en 90 y 80% de casos respectivamente.
- *Tratamiento para paciente hospitalizado:* para pacientes con enfermedades no críticas, se recomiendan los β-lactámicos como penicilina (3 a 4 mU IV c/4 h), ampicilina (1 a 2 g IV c/6 h), o ceftriaxona (1 g c/12 a 24h). Para pacientes con enfermedad grave, se puede agregar vancomicina, revisando su uso una vez que los datos de susceptibilidad estén disponibles.
- *Duración del tratamiento:* el tiempo óptimo de tratamiento es incierto, pero el uso continuo de los antibióticos por al menos cinco días después de que el paciente no presente fiebre, parece prudente.

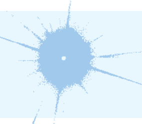
MENINGITIS

- A causa del incremento en la prevalencia de neumococos resistentes, el tratamiento de primera elección debe incluir vancomicina (1 g IV c/12 h) más una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, 2 g IV c/12 h; o cefotaxima, 2 g IV c/4 h). En pacientes hipersensibles a los β-lactámicos se puede sustituir la rifampicina (600 mg/d) por una cefalosporina de tercera generación.
- El régimen de antibióticos debe ajustarse en forma apropiada una vez que estén disponibles los datos de susceptibilidad. Si el aislado es resistente a penicilina y cefalosporinas, se debe continuar con vancomicina y cefalosporina.
- Se debe considerar la repetición de la punción lumbar (LP) después de 48 h, si el organismo no es sensible a penicilina y no se cuenta con la información de susceptibilidad a

cefalosporinas, si la condición clínica del paciente no mejora o se deteriora, o si éste ha recibido dexametasona que pueda comprometer la valoración clínica.
- En adultos con meningitis adquirida en la comunidad, se debe administrar dexametasona antes o en conjunto con la primera dosis de antibióticos, porque se ha demostrado que los glucocorticoides reducen en forma significativa las tasas de mortalidad, la pérdida severa de audición y secuelas neurológicas; los datos no son claros en cuanto a si dicha práctica también es beneficiosa en niños.

PREVENCIÓN

- Todas las personas ≥65 años y aquéllas entre 2 a 64 años, que se encuentran en alto riesgo de enfermedad por neumococo deben recibir la vacuna 23-valente de polisacáridos de neumococo (PPSV23), que contiene el polisacárido capsular de los 23 serotipos de *S. pneumoniae* más prevalente.
  - Las personas >2 años con un riesgo alto continuo deben revacunarse cada cinco años.
  - Las personas cuya única indicación para vacunación es la edad ≥65 años no necesitan reinmunización.
- La eficacia de PPSV23 es controvertida: parece ser efectiva contra la enfermedad invasiva por neumococo pero menos eficaz o inefectiva contra neumonía por neumococo no bacterémica.
- La duración de la protección conferida por PPSV23 es alrededor de 5 años.
- La mala respuesta en lactantes y niños pequeños a vacunas de polisacáridos de neumococo propició el desarrollo de vacunas de neumococo conjugadas. En Estados Unidos, la recomendación vigente es que los lactantes se inmunicen de manera sistemática con la vacuna conjugada PCV13, que contiene los 13 serotipos más asociados con la enfermedad.
  - Todos los niños y adultos con inmunocompromiso deben recibir la vacuna PCV13 antes de recibir la vacuna PPSV23.
  - Las vacunas conjugadas de neumococo son muy eficaces para proporcionar protección contra la enfermedad invasiva por neumococo ocasionada por el serotipo vacunal, neumonía, otitis media, colonización nasofaríngea, y todas las causantes de mortalidad.
  - En Estados Unidos, ha habido reducción >90% de enfermedad invasiva por neumococo ocasionada por el serotipo vacunal entre la población total, incluyendo protección indirecta hacia adultos no vacunados.



Para una revisión más detallada, véase Goldblatt D, O'Brien KL: Infecciones por Neumococo, cap. 171, p. 946, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

86 Infecciones estafilocócicas

MICROBIOLOGÍA

Los estafilococos son cocos grampositivos que se agrupan en formas parecidas a racimos en la tinción de Gram; son bacterias catalasa-positivas (a diferencia de los estreptococos), no móviles, aeróbicos y anaeróbicos facultativos. *Staphylococcus aureus*, se distingue de otros estafilococos por su producción de coagulasa y es la especie más virulenta.

INFECCIONES POR *S. AUREUS*

Epidemiología

S. aureus es causa importante de infecciones adquiridas en la comunidad y es la principal causa de infecciones intrahospitalarias.

- Es un componente de la flora humana normal, con mucha frecuencia coloniza las narinas, pero también la piel (sobre todo la dañada), vaginal, axilas, perineo y bucofaringe. Estos sitios de colonización son reservorios para infección futura.
- De las personas sanas, es probable que 25 a 50% esté colonizado de manera persistente o transitoria con *S. aureus*. La tasa es más alta entre los diabéticos dependientes de insulina, personas infectadas con VIH, consumidores de drogas inyectadas, pacientes con hemodiálisis y en aquéllos con lesiones cutáneas.Con frecuencia
- La transmisión de *S. aureus* más a menudo es consecuencia del contacto personal directo, aunque se ha reportado diseminación a través de secreciones respiratorias. La mayor parte de las infecciones por *S. aureus* son causadas por una cepa que ya es componente de la microbiota del propio paciente.
- *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant* S. aureus) es frecuente en hospitales y su prevalencia va en rápido aumento en la comunidad entre personas sin exposición médica previa.
  - En Estados Unidos, la cepa USA300 (definida por electroforesis en gel con campos pulsátiles) causa la mayoría de las infecciones adquiridas en la comunidad (CA-MRSA, *community-acquired* MRSA) y puede producir una enfermedad grave en pacientes inmunosuprimidos.

Patogenia

S. aureus es una bacteria piógena conocida por su capacidad para inducir la formación de abscesos.

- *Enfermedad invasiva*: para que se genere la infección invasiva por *S. aureus*, se requieren algunos o todos los pasos siguientes.
  - *Colonización/inoculación*: las bacterias colonizan las superficies tisulares o se inoculan de manera directa dentro del tejido; por ejemplo, como resultado de abrasiones menores o por catéteres de acceso intravenoso.
  - *Invasión*: las bacterias se replican en el sitio de infección y producen enzimas que facilitan su supervivencia y diseminación local. Los aislados de CA-MRSA productores de la toxina leucocidina Panton-Valentine se vinculan con las infecciones más graves.
  - *Evasión de los mecanismos de defensa*: *S. aureus* tiene una microcápsula de polisacárido antifagocítica que facilita la evasión de las defensas del hospedador y participa en la formación de un absceso. Los microorganismos pueden sobrevivir en estado latente en varios tejidos y luego causar infecciones recurrentes cuando las condiciones son propicias.
  - *Diseminación metastásica*: *S. aureus* puede sobrevivir en los polimorfonucleares (PMN) y usar a estas células para diseminarse y establecerse en otros tejidos.
- *Enfermedad mediada por toxinas*: *S. aureus* produce tres tipos de toxinas: citotoxinas, toxinas pirógenas superantigénicas y toxinas exfoliativas.
  - Los anticuerpos contra la toxina protegen contra la enfermedad estafilocócica mediada por toxinas.
  - Las enterotoxinas y la toxina del síndrome de choque tóxico 1 (TSST-1) actúan como "superantígenos" o mitógenos de linfocitos T e inducen la liberación de grandes cantidades de mediadores inflamatorios, lo que causa una enfermedad multisistémica que incluye fiebre, exantema e hipotensión.

Diagnóstico

Las infecciones por *S. aureus* son fáciles de diagnosticar con tinción de Gram y examen microscópico del tejido infectado.

- Los cultivos habituales del material infectado casi siempre tienen resultados positivos, a veces los hemocultivos son positivos, incluso si las infecciones se localizan en sitios extravasculares.
- Se han desarrollado pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para la detección rápida y cada vez son más utilizadas.

Síndromes clínicos

Infecciones de la piel y partes blandas *S. aureus* causa diversas infecciones cutáneas caracterizadas por vesículas llenas de pus, muchas de las cuales también pueden ser resultado de la infección por

estreptococo del grupo A y otras especies de estreptococos. Los factores predisponentes incluyen enfermedad cutánea (p. ej., eccema), daño de la piel (p. ej., traumatismo menor), inyecciones e higiene personal deficiente.

- Las infecciones pueden ser superficiales (p. ej., foliculitis, celulitis, impétigo) o profundas y dolorosas (p. ej., forúnculos, ántrax o carbunco, hidradenitis supurativa).
  - El ántrax (a menudo situado en la parte inferior del cuello) es más grave y doloroso que los forúnculos (abscesos que se extienden desde los folículos pilosos) y se debe a la confluencia de lesiones que se extienden al tejido subcutáneo más profundo.
  - La mastitis en las mujeres lactantes varía desde celulitis superficial hasta un absceso.

Infecciones musculoesqueléticas Véase el capítulo 84 para obtener más detalles.

- *S. aureus* es la causa más frecuente de *osteomielitis* causada por la diseminación hematógena o por la extensión contigua de la infección en un tejido blando (p. ej., úlceras diabéticas o vasculares).
  - La osteomielitis hematógena en adultos a menudo es vertebral y se desarrolla en pacientes con endocarditis, los que se someten a hemodiálisis, consumidores de drogas inyectables o diabéticos. Causa intenso dolor en la espalda y fiebre, aunque también es posible que la infección sea asintomática.
  - El *absceso epidural* es una complicación grave que se manifiesta por dificultad para evacuar o caminar, o como dolor radicular además de síntomas de osteomielitis; es posible que haya compromiso neurológico si no se inicia el tratamiento oportuno, que a menudo requiere intervención quirúrgica.
  - La osteomielitis derivada de infecciones en el tejido blando contiguo se sospecha por la exposición del hueso, una fístula con drenaje, falta de cicatrización o drenaje continuo.
- *S. aureus* es la causa más frecuente de *artritis séptica* en articulaciones de niños y adultos. En los adultos, la artritis séptica por esta bacteria puede ser resultado de un traumatismo, intervención quirúrgica o diseminación hematógena.
  - Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas, hombros, caderas y falanges.
  - El análisis del líquido sinovial revela >50 000 PMN/μL y racimos de cocos grampositivos en la tinción de Gram.
- La *piomiositis*, la infección de los músculos esqueléticos que se ve en climas tropicales y en pacientes graves (incluidos los infectados por VIH), causa fiebre, inflamación y dolor sobre el músculo afectado; casi siempre se debe a *S. aureus*.

Infecciones respiratorias

- Los recién nacidos y lactantes pueden desarrollar infecciones graves caracterizadas por fiebre, disnea e insuficiencia respiratoria; las complicaciones conocidas incluyen neumatoceles (cavidades afelpadas de paredes delgadas), neumotórax y empiema.
- La neumonía adquirida en la comunidad casi siempre sigue a infecciones virales (p. ej., después de gripe) y se manifiesta por fiebre, esputo sanguinolento y neumatoceles en la parte intermedia del campo pulmonar o múltiples infiltrados pulmonares en parche.
  - La neumonía hospitalaria es frecuente en pacientes intubados.
- El cuadro clínico se parece al de la neumonía causada por otras bacterias.
  - Los pacientes producen una gran cantidad de esputo purulento; hay fiebre, infiltrados pulmonares nuevos y dificultad respiratoria.

Bacteriemia y septicemia Se calcula que la incidencia de diseminación metastásica durante la bacteriemia llega hasta 31%. Los sitios infectados con mayor frecuencia son huesos, articulaciones, riñones y pulmones.

- A menudo, la diabetes, infección por VIH o insuficiencia renal se relacionan con bacteriemia por *S. aureus* y elevan el riesgo de complicaciones.

Endocarditis infecciosa Véase el capítulo 80 para detalles adicionales.

- *S. aureus* es la principal causa de endocarditis en todo el mundo, causa 25 a 35% de los casos.

- La incidencia va en aumento a causa del consumo de drogas inyectadas, hemodiálisis, dispositivos intravasculares prostéticos e inmunodepresión.
- Las tasas de mortalidad varía entre 20 y 40%, a pesar de la disponibilidad de antibióticos efectivos.
- Las cuatro situaciones clínicas en las que se encuentra la endocarditis por *S. aureus* son 1) endocarditis derecha vinculada con el consumo de drogas inyectadas, 2) endocarditis izquierda de una válvula, 3) endocarditis de prótesis valvular y 4) endocarditis hospitalaria.

Infecciones de vías urinarias Las infecciones urinarias por *S. aureus* son infrecuentes y sugieren diseminación hematógena.

Infecciones relacionadas con dispositivos protésicos En comparación con los estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus* causa una enfermedad más aguda, con manifestaciones localizadas y sistémicas que tienden a avanzar en poco tiempo. El tratamiento exitoso casi siempre incluye el retiro del dispositivo prostético.

Infecciones por CA-MRSA Aunque la piel y los tejidos blandos son los sitios más frecuentes de infección por CA-MRSA, 5 a 10% de estas enfermedades es invasivo y pone en peligro la vida (p. ej., fascitis necrosante, neumonía necrótica, septicemia, púrpura fulminante).

Enfermedad mediada por toxina Cada clase de toxina producida por *S. aureus* causa un síndrome característico.

- *Intoxicación alimentaria*: se debe a la contaminación de alimentos con *S. aureus* productor de toxina a partir de sujetos colonizados que manejan alimentos, con la subsiguiente producción de toxina en dichos alimentos, que favorecen el crecimiento (p. ej., natillas, ensalada de papa, carne procesada).
  - La toxina termoestable no se destruye, ni siquiera si el calentamiento mata a las bacterias.
  - Como la enfermedad se produce por las toxinas ya sintetizadas, su inicio es rápido y explosivo, inicia 1 a 6 h después de la ingestión de alimento contaminado.
  - Los principales signos y síntomas son náusea y vómito, aunque puede haber diarrea, hipotensión y deshidratación. No causa fiebre.
  - Los síntomas se resuelven en 8 a 10 h; el tratamiento sólo es de sostén.
- *Síndrome de choque tóxico (TSS)*: se debe a la elaboración de una enterotoxina (muchos casos de TSS no menstrual) o TSST-1 (algunos casos no menstruales y >90% de los menstruales).
  - Aunque la toxina específica difiera, el cuadro clínico es similar en los casos menstruales y los no menstruales.
  - El diagnóstico se basa en un conjunto de síntomas clínicos. El cuadro 86-1 resume la definición del caso en el TSS estafilocócico.
  - Los casos menstruales ocurren dos o tres días después del inicio de la menstruación.
  - La enfermedad sólo ocurre en personas que carecen del anticuerpo contra la toxina.
- *Síndrome estafilocócico de piel escaldada*: afecta más a menudo a recién nacidos y niños. La fragilidad de la piel, con ampollas sensibles, de paredes gruesas y llenas de líquido, puede derivar en exfoliación de la mayor parte de la superficie cutánea. El signo de Nikolsky es positivo cuando la presión suave sobre las ampollas rompe las lesiones y deja la piel subyacente denudada.

Prevención

El aseo de las manos y la atención cuidadosa a los procedimientos de aislamiento apropiados previenen la diseminación de la infección por *S. aureus*. La eliminación de la portación nasal de la bacteria (p. ej., con mupirocina) ha disminuido la incidencia de infección posoperatoria y las tasas de infección entre los pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal.

INFECCIONES CAUSADAS POR ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS (CoNS)

Microbiología

Por lo general, los CoNS son menos virulentos que *S. aureus*, pero son causa frecuente e importante de infecciones en prótesis.

CUADRO 86-1 Definición de caso del síndrome de choque tóxico por *S. aureus*
1. Fiebre: temperatura ≥38.9°C (≥102°F).
2. Hipotensión: presión sanguínea sistólica ≤90 mmHg o hipotensión ortostática (caída ortostática en la presión diastólica ≥15 mmHg, síncope ortostático o mareo ortostático).
3. Exantema macular difuso con descamación 1-2 semanas después del inicio (incluidas palmas y plantas).
4. Compromiso de múltiples sistemas (≥3 de los siguientes).
a. Hepático: concentración de bilirrubina o aminotransferasa ≥2 veces lo normal.
b. Hematológico: recuento plaquetario ≤100 000/μL.
c. Renal: nitrógeno ureico en sangre o creatinina sérica ≥2 veces el límite superior normal.
d. Mucosas: hiperemia vaginal, bucofaríngea o conjuntival.
e. Gastrointestinal: vómito o diarrea al principio de la enfermedad.
f. Muscular: mialgias intensas o concentración sérica de fosfocinasa de creatina ≥2 veces el límite superior normal.
g. Sistema nervioso central: desorientación o alteración de la conciencia sin signos neurológicos focales y en ausencia de fiebre e hipotensión.
5. Pruebas serológicas o de otro tipo negativas para sarampión, leptospirosis y fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, además de cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo negativos para microorganismos distintos a *S. aureus*.

Fuente: M. Wharton *et al.*: Case definitions for public health surveillance. *MMWR* 39:1, 1990, con autorización.

- De las especies de CoNS, *S. epidermidis* es la causa más frecuente de enfermedad. Este microorganismo es un elemento normal de la flora cutánea, bucofaríngea y vaginal.
- *S. saprophyticus* es causa de infecciones urinarias.
- *S. lugdunensis* y *S. schleiferi* son más virulentos que otras especies de CoNS y causan infecciones graves, quizá porque parecen compartir determinantes de mayor virulencia con *S. aureus* que otras especies de CoNS.

Patogenia

Las bacterias CoNS tienen una adaptación única para causar infecciones en dispositivos protésicos porque producen un polisacárido extracelular (glucocáliz o limo) que forma una biopelícula sobre la superficie de la prótesis, lo que protege a las bacterias de las defensas del hospedador, así como del tratamiento antibiótico, al tiempo que permite la supervivencia de las bacterias.

Síndromes clínicos

Los CoNS causan diversas infecciones relacionadas con prótesis. Los signos de infección localizada casi siempre son sutiles, el avance de la enfermedad es lento y hay pocos hallazgos sistémicos. Es posible documentar fiebre y leucocitosis leve. Las infecciones no relacionadas con prótesis son infrecuentes, pero en algunas series hasta 5% de los casos de endocarditis en válvulas naturales se producen por CoNS.

Diagnóstico

Los CoNS se detectan con facilidad con los métodos estándar, pero a menudo es difícil distinguir entre la colonización y la infección porque estas bacterias son contaminantes frecuentes de cultivos de sangre u otros sitios. Sólo 10 a 25% de los hemocultivos positivos para CoNS reflejan bacteriemia verdadera.

TRATAMIENTO INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

- Las abscesos deben drenarse por métodos quirúrgicos. El surgimiento de CA-MRSA ha aumentado la importancia del cultivo del material de todas las colecciones a fin de identificar el patógeno y determinar su susceptibilidad antimicrobiana.
- En la mayoría de los casos de infección de una prótesis, ésta debe retirarse, aunque algunas infecciones por CoNS pueden tratarse con fármacos.
- El tratamiento antibiótico para la infección por *S. aureus* casi siempre es prolongado (4-8 semanas), sobre todo si los hemocultivos se mantienen positivos 48 a 96 h después de iniciar el tratamiento, si la infección se adquirió en la comunidad, si no se retira un foco infeccioso o si existen manifestaciones cutáneas o embólicas de la infección. Para pacientes inmunocompetentes en los que se planifica un tratamiento más corto, está indicado el ecocardiograma transesofágico para descartar endocarditis.
- El **cuadro 86-2** resume el tratamiento antibiótico para las infecciones estafilocócicas graves.
  - Los β lactámicos resistentes a la penicilinasa, como la nafcilina, oxacilina y cefalosporinas, son muy efectivos contra las cepas resistentes a la penicilina.
  - La incidencia de MRSA es alta en los hospitales, también se han descrito cepas con resistencia relativa o total a la vancomicina. En general, la vancomicina es menos bactericida que los β lactámicos y sólo debe usarse cuando hay una indicación absoluta.
  - Entre los nuevos fármacos contra estafilococos, la daptomicina es bactericida, pero no es eficaz en infecciones pulmonares; la quinupristina/dalfopristina casi siempre tiene efecto bactericida, pero sólo es bacteriostático contra cepas resistentes a la eritromicina o clindamicina; la linezolida es bacteriostático y tiene biodisponibilidad semejante después de la administración oral y parenteral; y la telavancina, derivado de la vancomicina, tiene actividad contra cepas con baja susceptibilidad a la vancomicina. La tigeciclina, un análogo de la minociclina de amplio espectro, tiene acción bacteriostática contra MRSA.
    - Otras alternativas incluyen las quinolonas, pero la resistencia a estos antibióticos va en aumento, sobre todo entre cepas de MRSA.
    - El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y la minociclina se han usado con éxito en el tratamiento de infecciones por MRSA en casos de toxicidad o intolerancia a la vancomicina.
    - Se han usado combinaciones de fármacos con actividad contra estafilococos para incrementar la actividad bactericida (p. ej., daptomicina más un antibiótico betalactámico) y en casos selectos (p. ej., endocarditis de las cavidades derechas del corazón), para acortar la duración del tratamiento.

Las consideraciones especiales para el tratamiento incluyen:

- *Infecciones no complicadas de piel y tejido subcutáneo:* casi siempre son suficientes los fármacos orales.
- *Endocarditis de las válvulas*: se recomienda un β lactámico para *S. aureus* sensible a meticilina y vancomicina (1 g c/12 h) para MRSA. El tratamiento debe continuarse por cuatro a seis semanas.
- *Endocarditis de prótesis valvular:* a menudo se requiere cirugía además de los antibióticos. Está indicado un (lactámico β o vancomicina si se trata de MRSA) con gentamicina y rifampicina.
- *Osteomielitis hematógena o artritis séptica:* un plan terapéutico de cuatro semanas es adecuado para los niños, pero los adultos requieren tratamiento más prolongado. Las infecciones articulares ameritan aspiración repetida o artroscopia para evitar el daño causado por las células inflamatorias.
- *Osteomielitis crónica:* en la mayoría de los casos es preciso el desbridamiento quirúrgico, además del tratamiento antibiótico.
- *Infecciones de prótesis articulares:* la ciprofloxacina y la rifampicina han tenido gran éxito cuando se usan combinadas, sobre todo si no es posible extirpar la prótesis.

CUADRO 86-2 Antibioticoterapia para infecciones estafilocócicas[a]

Sensibilidad/ resistencia del aislado	Antibiótico de elección	Alternativa(s)	Comentarios
Tratamiento parenteral para infecciones graves			
Sensible a penicilina	Penicilina G (4 mU c/4 h)	Nafcilina u oxacilina (2 g c/4 h), cefazolina (2 g c/8 h), vancomicina (1 g c/12 h[b])	Menos de 5% de los aislados es sensible a la penicilina. El laboratorio de microbiología clínica debe verificar que la cepa no sea productora de betalactamasa.
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina (2 g c/4 h)	Cefazolina (2 g c/8 h), vancomicina (15-20 mg/kg c/8-12 h[b])	Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden tratarse con una cefalosporina si no hay antecedente de reacción anafiláctica o acelerada; la desensibilización a los β-lactámicos está indicada en algunos casos de infección grave cuando se requiere la máxima actividad bactericida (p. ej., endocarditis de válvula prostética[c]). La β-lactamasa tipo A hidroliza la cefazolina en poco tiempo y reduce su eficacia en la endocarditis. La vancomicina es una opción menos efectiva.
Resistente a meticilina	Vancomicina (15-20 mg/kg c/8-12 h[b]) Daptomicina (6 mg/kg c/24 h[b,d]) para bacteriemia, endocarditis e infecciones cutáneas complicadas;	Linezolida (600 mg c/12 h, VO o IV), ceftarolina (600 mg IV c/12 h)	Se requiere prueba de sensibilidad antes de usar un fármaco alternativo. Los fármacos adjuntos. Para algunas infecciones se han usado dosis más altas de daptomicina. Quinupristina/ dalfopristina tiene efecto bactericida contra aislados resistentes a la meticilina, a menos que la cepa sea resistente a eritromicina o clindamicina. La eficacia del tratamiento adjunto no está bien establecida en muchas situaciones. Tanto linezolida como quinupristina/ dalfopristina han tenido actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas VISA y VRSA. Véase la nota al pie con respecto al tratamiento de la endocarditis con prótesis valvular.[c]

(*continúa*)

CUADRO 86-2 **Antibioticoterapia para infecciones estafilocócicas**[a] **(*Continuación*)**

Sensibilidad/ resistencia del aislado	Antibiótico de elección	Alternativa(s)	Comentarios
Resistente a meticilina con resistencia parcial o completa a vancomicina[e]	Daptomicina (6 mg/kg c/24 hb,d) para bacteriemia, endocarditis e infecciones cutáneas complicadas	Igual que para cepas resistentes a meticilina; revisar susceptibilidad a antibióticos ***o*** ceftarolina (600 mg IV c/12 h) Nuevos fármacos incluyen tedizolida (200 mg administrados c/24 h por vía IV o por VO) o dalbavancina (dos dosis por vía IV:1000 mg seguidos una semana más tarde por 500 mg). Ambos fármacos han sido aprobados sólo para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos.	Igual que para las cepas resistentes a meticilina; revisar susceptibilidad a antibióticos. La ceftarolina se utiliza sola o en combinación con daptomicina
Aún no se conoce (p. ej., tratamiento empírico)	Vancomicina (15-20 mg/kg c/8-12 h[b]) Daptomicina (6 mg/kg c/24 hb,d) para bacteriemia, endocarditis e infecciones cutáneas complicadas		El tratamiento empírico se usa cuando se desconoce la susceptibilidad del aislado. Se recomienda vancomicina con o sin aminoglucósido si se sospecha infección por *S. aureus* adquirido en la comunidad o en el hospital por la frecuencia más alta de cepas resistentes a la meticilina en la comunidad.

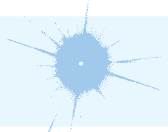
Tratamiento oral para infecciones cutáneas y de partes blandas			
Sensible a meticilina	Dicloxacilina (500 mg c/6 h), cefalexina (500 mg c/6 h)	Minociclina o doxiciclina (100 mg c/12 h[b]), TMP-SMX (1 o 2 tabs ds c/12 h), clindamicina (300-450 mg/kg c/8 h), linezolida (600 mg VO c/12 h), tedizolida (200 mg VO c/24 h)	Es importante conocer la susceptibilidad antibiótica de los aislados en la región geográfica específica. Toda secreción debe cultivarse.
Resistente a meticilina	Clindamicina (300-450 mg/kg c/8 h), TMP-SMX (1 o 2 tabs ds c/12 h), minociclina o doxiciclina (100 mg c/12 h[b]), linezolida (600 mg c/12 h), o tedizolida (200 mg una vez al día)	Las mismas opciones que las mencionadas bajo el título "Fármaco preferido".	Es importante conocer la susceptibilidad antibiótica de los aislados en la región geográfica específica. Toda secreción debe cultivarse.

[a] Las dosis recomendadas son para adultos con función renal y hepática normales.
[b] La dosis debe ajustarse para pacientes con depuración disminuida de creatinina.
[c] Para el tratamiento de la endocarditis con prótesis valvular se recomienda la adición de gentamicina (1 mg/kg c/8 h) y rifampicina (300 mg VO c/8 h), con ajuste de la dosis de gentamicina si la tasa de depuración de creatinina está disminuida.
[d] La daptomicina no puede usarse para neumonía.
[e] Hay informes de aislados de *S. aureus* resistentes a la vancomicina.

Abreviaturas: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; ds, doble potencia; VISA, *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina; VRSA, *S. aureus* resistente a vancomicina.

Fuente: Modificado con autorización a partir de FD Lowy: *N Engl J Med* 339:520, 1998 (© 1998 Massachusetts Medical Society. Derechos reservados), Liu *et al.*: *Clin Infect Dis* 52:285, 2011; DL Stevens *et al*: *Clin Infect Dis* 59:148, 2014; *Med Lett Drugs Ther* 56:39, 2014.

- *Síndrome de choque tóxico:* lo más importante es el tratamiento de apoyo y el retiro de tampones u otro material oclusivo, o el desbridamiento del sitio infectado. La utilidad de los antibióticos no está muy clara, pero se recomienda la combinación de clindamicina y una penicilina semisintética.
  - Se recomienda clindamicina porque es inhibidor de la síntesis de proteínas y está demostrado que reduce la síntesis de toxina *in vitro*; su eficacia *in vivo* es menos definitiva.
  - La inmunoglobulina IV puede ser de utilidad.



Para una revisión más detallada, véase Lowy, FD: Infecciones por estafilococos, cap. 172, p. 954, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

87 Infecciones por *Estreptococo/Enterococo*, difteria y otras infecciones causadas por *Corynebacteria* y especies relacionadas

INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS/ENTEROCOCOS

MICROBIOLOGÍA

Los estreptococos y los enterococos son cocos gram-positivos que forman cadenas cuando crecen en medio líquido.

- El cultivo en agar sangre revela tres patrones hemolíticos:
  - La hemólisis α resulta en hemólisis parcial que imparte una apariencia verdosa al agar. Este patrón es visto con *S. pneumoniae* y estreptococos viridans.
  - La hemólisis β resulta en hemólisis completa alrededor de la colonia. Este patrón es visto con estreptococos de los grupos Lancefield A, B, C y G. El agrupamiento Lancefield se basa en los antígenos carbohidrato en la pared celular.
  - La hemólisis γ describe la ausencia de capacidad hemolítica. Este patrón es típico de enterococos, estreptococos del grupo D no-enterococos, y estreptococos anaerobios.
- Los estreptococos y los enterococos colonizan las vías respiratorias, tubo digestivo y tracto genitourinario como parte de la flora normal. Varias de estas especies también son causa importante de enfermedades en seres humanos.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A (GAS)

Epidemiología y patogenia

GAS (*S. pyogenes*) ocasiona infecciones supurativas y se asocia con síndromes posinfecciosos como fiebre reumática (ARF) y glomerulonefritis posestreptocócica (PSGN).

- Hasta 20% de la población puede tener colonización faríngea asintomática con GAS.
  - La faringitis por GAS es una de las infecciones bacterianas más comunes en la infancia.
  - GAS es causante de 20 a 40% de todos los casos de faringitis exudativa en niños >3 años de edad.
- La incidencia de todas las infecciones por GAS es de casi 10 veces mayor en países de ingresos bajos que en países de ingresos altos. Mundialmente, GAS es causa de alrededor de 500 000 muertes por año.
- La principal proteína de superficie (proteína M) y la cápsula polisacárida de ácido hialurónico protege a GAS de la ingestión y destrucción por fagocitos.
- GAS produce un gran número de productos extracelulares que pueden contribuir a la toxicidad local y sistémica; éstos incluyen estreptolisinas S y O, estreptoquinasa, DNasas, y las exotoxinas pirógenas que causan el exantema de la fiebre escarlatina y contribuyen a la patogénesis del síndrome de choque tóxico y a la fascitis necrosante.
- Las gotas respiratorias proporcionan la ruta habitual de transmisión, aunque se han descrito otros mecanismos.

Manifestaciones clínicas

Faringitis Después de un periodo de incubación de uno a cuatro días, los pacientes desarrollan inflamación faríngea, fiebre, escalofríos, malestar general y manifestaciones gastrointestinales.

- La exploración física puede mostrar una mucosa faríngea eritematosa e inflamada, exudados purulentos en la parte posterior de la faringe y en las columnas de las amígdalas, y adenopatía cervical anterior dolorosa a la palpación.
- La faringits viral es el diagnóstico más probable cuando los pacientes presentan rinitis, ronquera, conjuntivitis y úlceras mucosales.
- El cultivo de exudado faríngeo es la base para el diagnóstico.
  - La pruebas de aglutinación de látex o enzimoinmunoanálisis son altamente específicas (>95%) y son confiables para establecer un diagnóstico rápido y definitivo.
  - Dada la sensibilidad variable de 55 a 90%, debe confirmarse con un cultivo de exudado faríngeo un resultado negativo en un ensayo rápido.

TRATAMIENTO FARINGITIS POR GAS

- Véase **cuadro 87-1** para los tratamientos recomendados.
  - El objetivo primario del tratamiento es evitar las complicaciones supurativas (p. ej., linfadenitis, abscesos, sinusitis, bacteriemia, neumonía) y la fiebre reumática; el tratamiento no parece reducir la duración de los síntomas o evitar la glomerulonefritis posestreptocócica.
  - Los cultivos de seguimiento al término del tratamiento no se recomiendan en forma sistemática.
- La portación faríngea asintomática de GAS por lo general no se trata; sin embargo, cuando el paciente es una fuente potencial de infección en otros (p. ej., trabajadores sanitarios), se utiliza ya sea clindamicina (300 mg VO c/8 h por 10 días) o penicilina V (500 mg VO c/6 h por 10 días) con rifampina (300 mg VO c/12 h en los primeros cuatro días).

Fiebre escarlatina Es la designación para la infección por GAS (generalmente faringitis) asociada con un exantema característico. Hoy en día es mucho menos común que en el pasado.

- El exantema típico aparece en los primeros dos días de enfermedad en el tronco superior y se extiende hacia las extremidades pero no a las palmas y las plantas. La piel tiene una sensación de papel de lija.
- Otros hallazgos incluyen lengua de fresa (papilas agrandadas en el revestimiento de la lengua y líneas de Pastia (acentuación del exantema en los pliegues de la piel).
- El exantema mejora en seis a nueve días, con descamación de palmas y plantas.

Infecciones de la piel y de partes blandas Véase **capítulo 84** para una mayor revisión de las manifestaciones clínicas y tratamiento.

CUADRO 87-1 Tratamiento para infecciones por estreptococos del grupo A

Infección	Tratamiento[a]
Faringitis	Penicilina benzatínica G (1.2 mU IM) o penicilina V (250 mg VO tres dosis diarias o 500 mg dos dosis diarias VO) × 10 días (Niños <27 kg: Penicilina benzatínica G [600 000 unidades IM] o penicilina V [250 mg dos o tres dosis diarias VO] × 10 días)
Impétigo	Igual que la faringitis
Erisipelas/celulitis	Grave: Penicilina G (1-2 mU IV c/4 h) Leve a moderada: Penicilina procaína (1.2 mU dos dosis diarias IM)
Fascitis necrosante/miositis	Desbridamiento quirúrgico; además penicilina G (2-4 mU IV c/4 h) además clindamicina[b] (600-900 mg c/8 h IV)
Neumonía/empiema	Penicilina G (2-4 mU IV c/4 h) además drenado del empiema
Síndrome de choque tóxico por estreptococo	Penicilina G (2-4 mU IV c/4 h) *además* clindamicina[b] (600-900 mg IV c/8 h) *además* inmunoglobulina IV[b] (2 g/kg como dosis única)

[a] Alergia a penicilina: una cefalosporina de primera generación, como cefalexina o cefadroxil, pueden sustituir a la penicilina en casos de alergia a la misma si la naturaleza de la alergia no es una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia o urticaria) u otra manifestación potencialmente letal (p. ej., exantema grave y fiebre). Los fármacos alternativos para tratamiento oral son la eritromicina (10 mg/kg VO c/6 h, hasta un máximo de 250 mg por dosis) y azitromicina (con un curso de tratamiento de 5 días a una dosis de 12 mg/kg una vez al día, hasta un máximo de 500 mg/d).
La vancomicina es una alternativa para tratamiento parenteral.
[b] Eficacia no probada, pero recomendado por varios expertos.

- *Impétigo*: infección superficial de la piel, se observa con mayor frecuencia en adolescentes en los meses o climas cálidos y en condiciones higiénicas deficientes.
  - Lesiones papulares rojas que se convierten en pústulas que finalmente forman las costras en forma de panal características, por lo general afectando las zonas faciales alrededor de la nariz y la boca y las piernas. Los pacientes por lo general no presentan fiebre.
  - El impétigo por GAS se asocia con glomerulonefritis postestreptocócica pero no con fiebre reumática aguda.
  - El tratamiento se muestra en el cuadro 87-1. Dado el incremento en la incidencia de impétigo por *Staphylococcus aureus,* el tratamiento provisional debe cubrir GAS y *S. aureus*.
    - Así, se utiliza dicloxacilina o cefalexina (250 mg VO c/6 h por 10 días).
    - La pomada de mupirocina tópica también resulta eficaz.
- *Celulitis*: la celulitis por GAS se desarrolla en sitios anatómicos donde se encuentra alterado el drenado linfático normal (p. ej., por cirugía o por celulitis previa). Cuando se rompe la integridad de la piel, los organismos pueden penetrar en sitios distantes de la zona de la celulitis.
  - GAS puede ocasionar infecciones de heridas posoperatorias de rápido desarrollo con un exudado escaso.
  - *Erisipela* es una forma de celulitis que se caracteriza por dolor, fiebre y la aparición aguda de inflamación de color rojo brillante que se delimita de la piel normal.
    - Generalmente involucra la zona facial malar o las extremidades inferiores y es causada casi exclusivamente por GAS.
    - La piel presenta una textura de piel de naranja y se pueden formar ampollas o vesículas después de dos o tres días.
  - Para el tratamiento de la erisipela o celulitis que se sabe se debe a GAS, véase el cuado 87-1; el tratamiento provisional debe dirigirse contra GAS y *S. aureus*.

- *Fascitis necrosante*: véase el capítulo 84 para detalles. GAS ocasiona alrededor de 60% de los casos de fascitis necrosante. El tratamiento se muestra en el cuadro 87-1.

Neumonía y empiema GAS es causa ocasional de neumonía en pacientes previamente sanos.

- Los pacientes presentan dolor torácico, fiebre, escalofríos y disnea; alrededor de 50% presenta derrame pleural, que a diferencia de los derrames paraneumónicos estériles de la neumonía por neumococo, casi siempre están infectados y deben drenarse rápidamente para evitar loculación.
- El tratamiento se muestra en el cuadro 87-1.

Bacteriemia En la mayoría de los casos de bacteriemia por GAS, la fuente se identifica fácilmente. La bacteriemia ocurre ocasionalmente con celulitis y a menudo con fascitis necrosante.

- Si la fuente no es evidente de manera inmediata, se debe considerar el diagnóstico de endocarditis, absceso oculto u osteomielitis.

Síndrome de choque tóxico (TSS) A diferencia de aquéllos con TSS por *S. aureus*, los pacientes con TSS estreptocócico no presentan erupción cutánea pero si bacteriemia e infección en partes blandas (celulitis, fascitis necrosante o miositis).

- En el cuadro 87-2 se presenta una propuesta para definir casos de TSS estreptocócico.
- La tasa de mortalidad para el TSS es de casi 30%, donde la mayoría de las muertes son causadas por insuficiencia respiratoria.
- El tratamiento se muestra en el cuadro 87-1.

Prevención

Aunque los contactos familiares de las personas con infección invasiva por GAS se encuentran en alto riesgo de infección, la tasa de casos es suficientemente baja como para que el uso de antibióticos no se recomiende en forma profiláctica.

CUADRO 87-2 Propuesta para definir casos de síndrome de choque tóxico estreptocócico[a]

I. Aislamiento de estreptococos del grupo A (*S. pyogenes*)
   A. De un sitio regularmente estéril
   B. De un sitio no estéril
II. Signos clínicos de gravedad
   A. Hipotensión *y*
   B. ≥2 de los siguientes síntomas
      1. Insuficiencia renal
      2. Coagulopatía
      3. Insuficiencia hepática
      4. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
      5. Exantema macular eritematoso generalizado que puede descamar
      6. Necrosis de partes blandas, incluyendo fascitis necrosante o miositis; *o* gangrena

[a] Una enfermedad que cumpla con los criterios IA, IIA y IIB se define como caso *concreto*. Una enfermedad que cumpla los criterios IB, IIA y IIB se define como caso *probable* si no se identifica otra etiología para esa enfermedad.
Fuente: Modificado del Working Group on Severe Streptoccocal Infections: *JAMA* 269:390, 1993.

ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G

- Los estreptococos de los grupos C y G causan infecciones similares a las ocasionadas por GAS, lo que incluye celulitis, bacteriemia (en particular en ancianos y en pacientes crónicamente enfermos), neumonía e infecciones en tejido blando.
- Las cepas que forman colonias pequeñas (<0.5 mm) en agar sangre pertenecen generalmente al grupo de *S. milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus*); los grupos de estreptococos C y G de colonias grandes se consideran ahora como una sola especie (*S. dysgalactiae* subesp. *equisimilis*).
- El tratamiento es el mismo que el aplicado a los síndromes por GAS.
  - Aunque no se ha demostrado que sea superior, algunos expertos recomiendan añadir gentamicina (1 mg/kg IV c/8 h) para endocarditis o artritis séptica causada por estreptococos de los grupos C o G debido a una respuesta clínica mala a la penicilina sola.
  - Las infecciones de las articulaciones pueden requerir aspiraciones repetidas o drenado abierto para curar.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B (GBS)

- El GBS es una de las causas principales de meningitis y de septicemia en recién nacidos y una causa común de fiebre periparto en mujeres.
  - Alrededor de la mitad de los infantes nacidos por vía vaginal de madres colonizadas con GBS (5 a 40% de mujeres) se colonizan, pero sólo 1 a 2% desarrolla infección.
  - Con colonización materna, el riesgo de infección neonatal con GBS es alto si el parto es pretérmino o si la madre presenta una rotura prematura de membranas (>24 h antes del parto), trabajo de parto prolongado, fiebre o corioamnionitis.
- La detección sistemática prenatal generalizada para GBS ha reducido la incidencia de la infección neonatal a 0.6 casos por cada 1 000 nacidos vivos; ahora, los adultos representan una mayor proporción de las infecciones invasivas por GBS que los recién nacidos.

Infecciones neonatales

- *Las infecciones de aparición temprana* se presentan en la primera semana de vida (edad promedio, 20 h). La infección se adquiere dentro del tracto genital materno durante el nacimiento.
  - Los recién nacidos presentan dificultad respiratoria, letargo e hipotensión.
  - La bacteriemia se detecta en casi 100% de los casos, neumonía en 33 a 50% y meningitis en 33%.
- *Las infecciones de aparición tardía* se desarrollan en recién nacidos de >1 semana de edad y por lo general ≤3 meses de edad (edad promedio, 3 a 4 semanas). El organismo se adquiere durante el nacimiento o durante contactos posteriores con una fuente.
  - La meningitis es la manifestación más común.
  - Los recién nacidos presentan letargo, fiebre, irritabilidad, lactancia deficiente y en ocasiones convulsiones.

TRATAMIENTO INFECCIONES EN RECIÉN NACIDOS POR GBS

- La penicilina es el fármaco de elección para todas las infecciones por GBS.
  - El tratamiento provisional en casos de sospecha de septicemia bacteriana consiste en ampicilina y gentamicina mientras se llevan a cabo los cultivos.
  - Muchos médicos continúan con el tratamiento con gentamicina hasta que el paciente mejora clínicamente.

- *Prevención*: la identificación de madres de alto riesgo y la administración profiláctica de ampicilina o penicilina durante el nacimiento reduce el riesgo de infecciones en los recién nacidos.
- Actualmente se recomienda la detección sistemática generalizada de colonización anogenital con GBS durante las semanas 35 a 37 de embarazo.
- Las mujeres que hayan parido a un recién nacido con enfermedad por GBS, que presenten antecedente de becteriuria por GBS durante el embarazo, o que no tienen un resultado de cultivo, pero

presentan factores de riesgo como los mencionados antes deben recibir profilaxia durante el trabajo de parto (generalmente 5 mU de penicilina G seguida de 2.5 mU cada 4 h hasta el nacimiento).
  – La cefazolina puede utilizarse para pacientes con alergia a la penicilina y que presentan un riesgo bajo para anafilaxia.
  – Si la madre se encuentra en riesgo de anafilaxia y se sabe que el aislado de GBS es susceptible, puede administrarse clindamicina o eritromicina; de lo contrario está indicada la vancomicina.

Infecciones en adultos

La mayoría de las infecciones por GBS en adultos está relacionada con el embarazo y el parto. Otras infecciones por GBS se presentan en los adultos mayores, en especial en pacientes con condiciones como diabetes mellitus o cáncer.

- La celulitis e infección de partes blandas, infección de vías urinarias (UTI), neumonía, endocarditis y artritis séptica son comunes.
- Se recomienda penicilina (12 mU/d para infecciones localizadas y 18 a 24 mU/día para endocarditis o meningitis, en dosis divididas). La vancomicina es una alternativa aceptable para pacientes alérgicos a la penicilina.
- En casi 4% de los casos puede haber infecciones invasivas recurrentes o recaídas.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO D NO ENTEROCÓCICOS

Los principales estreptococos del grupo D no enterocócicos que causan infecciones en seres humanos son *S. gallolyticus* y *S. infantarius* (antes clasificados juntos como *S. bovis*), cada una de las cuales presenta dos subespecies.

- Estos microorganismos han sido asociados con lesiones preneoplásicas del tubo digestivo y otras lesiones del intestino, las cuales se presentan en ≥60% de pacientes con endocarditis estreptocócica del grupo D.
- A diferencia de la endocarditis enterocócica, la endocarditis estreptocócica del grupo D puede tratarse adecuadamente con penicilina sola.

ESTREPTOCOCOS VIRIDANS

- Muchas especies de estreptococos viridans son parte de la flora oral normal, y residen en asociación estrecha con los dientes y la encía. Los traumatismos menores como el uso de hilo dental o cepillarse los dientes, pueden causar una bacteriemia transitoria.
- Los estreptococos viridans presentan predilección para causar endocarditis. Además, a menudo forman parte de la flora mixta en infecciones de senos paranasales y en abscesos de cerebro e hígado.
- La bacteriemia es común en pacientes neutropénicos, quienes pueden desarrollar un síndrome séptico con fiebre alta y choque. Los factores de riesgo en estos pacientes incluyen quimioterapias con dosis altas de arabinósido de citosina, tratamiento previo con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) o una fluoroquinolona, mucositis, o tratamiento con antiácidos o antagonistas de histamina.
- El grupo *S. milleri* (incluyendo *S. intermedius*, *S. anginosus* y *S. constellatus*) difiere de otros estreptococos viridans en los patrones hemolíticos (p. ej., pueden ser α, β, o γ hemolíticos) y en los síndromes clínicos. Tales organismos por lo general causan infecciones supurantes, en especial abscesos de cerebro y víscera, así como infecciones de las vías respiratorias como neumonía, empiemia y absceso pulmonar.
- Los pacientes neutropénicos deben recibir vancomicina mientras se determina la susceptibilidad; otros pacientes pueden ser tratados con penicilina.

BACTERIAS DE LOS GÉNEROS *ABIOTROPHIA* Y *GRANULICATELLA* (VARIANTES NUTRICIONALES DE ESTREPTOCOCOS)

- Los microorganismos previamente conocidos como variantes nutricionales de estreptococos se clasifican ahora como *Abiotrophia defectiva* y tres especies dentro del género *Granulicatella*. Estos agentes exigentes requieren medios enriquecidos (p. ej., con vitamina B_6) para su crecimiento.

- Tales microorganismos se asocian con mayor frecuencia con fallas en el tratamiento y recaídas en casos de endocarditis que los estreptococos viridans. Por lo que se añade gentamicina (1 mg/kg c/8 h) al régimen de penicilina.

INFECCIONES ENTEROCÓCICAS

Microbiología

Los enterococos son cocos gram-positivos que se observan como células únicas, diplococos o cadenas cortas.

- Los enterococos comparten muchas características morfológicas y fenotípicas con el estreptococo y por ello previamente se clasificaron como tales.
- Los enterococos son generalmente no hemolíticos cuando se cultivan en placas de agar-sangre.
- Los enterococos son inherentemente resistentes a una variedad de antibióticos utilizados en forma común. *E. faecium* es la especie más resistente, con >80% de los aislados de Estados Unidos resistentes a vancomicina (VRE) y >90% resistentes a ampicilina. Por el contrario, solo casi 7% de los aislados de *E. faecalis* son resistentes a vancomicina y alrededor de 4% a ampicilina.

Epidemiología

Aunque se han aislado 18 especies de enterococos de infecciones en humanos, *E. faecalis* y *E. faecium* ocasionan la gran mayoría de las infecciones enterocócicas.

- Los enterococos son la segunda causa más frecuente de infecciones nosocomiales (después de estafilococos), con casi el mismo número de casos causados por *E. faecalis* y *E. faecium*.
- La colonización con VRE (contrario a cepas antibiótico-susceptibles) predispone a infecciones enterocócicas. Los factores de riesgo para colonización por VRE incluyen hospitalización prolongada; cursos largos de antibióticos; hospitalización en unidades de cuidado de largo plazo, unidades de cirugía, UCI, o ambas; trasplante de órganos; insuficiencia renal; puntuación alta de APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*); y proximidad física con pacientes colonizados con VRE.

Manifestaciones clínicas

Los enterococos causan UTI, en especial en pacientes que han sido objeto de instrumentación; prostatitis crónica; bacteriemia relacionada a catéteres intravasculares: endocarditis bacteriana de válvulas nativas o protésicas (por lo general con presentación subaguda); meningitis, en particular en pacientes sometidos a neurocirugía; infecciones de partes blandas, en especial en heridas quirúrgicas; e infecciones neonatales. Estos microorganismos también pueden ser un componente de infecciones intraabdominales mixtas.

TRATAMIENTO INFECCIONES ENTEROCÓCICAS

- Dadas las bajas tasas de curación con la monoterapia con β lactámicos, se recomienda el tratamiento combinado con un β lactámico más gentamicina o estreptomicina para infecciones enterocócias graves. Los altos niveles de resistencia a aminoglucósicos (p. ej., concentraciones mínimas inhibitorias >500 y >2 000 μg/mL para gentamicina y estreptomicina, respectivamente) eliminan el sinergismo que de otra manera se obtiene por la adición de un aminoglicósido a un fármaco activo de pared celular. Este fenotipo se debe probar en aislados de infecciones graves.
- Hay evidencia creciente de que la combinación de ampicilina más ceftriaxona es tan efectiva como ampicilina más gentamicina para el tratamiento de la endocarditis por *E. faecalis*, pero con menos riesgo de toxicidad.
- Para asilados de *E. faecium* resistentes a ampicilina:
  - Daptomicina, quinupristina/dalfopristina, o linezólido más otro fármaco activo (doxiciclina con rifampina, tigeciclina, o fluoroquinolona) se pueden utilizar.
  - Si se administra daptomicina y se observan altos niveles de resistencia, se añade un aminoglicósido al régimen.

- Si se presenta resistencia de alto nivel al aminoglicósido, se deben administrar otros dos fármacos activos.

INFECCIONES POR CORINEBACTERIAS Y ESPECIES RELACIONADAS

DIFTERIA

Microbiología

Corynebacterium diphtheriae, el agente causal de las infecciones nasofaríngeas y de piel conocidas como difteria, es un bastón en forma de basidiomiceto, gram positivo, no encapsulado, no móvil y no esporulante.

- Con frecuencia la bacteria forma agregados de micromatrices paralelas (empalizadas) en cultivo, conocidas como *caracteres Chinos*.
- Algunas cepas producen toxina diftérica, que puede causar miocarditis, polineuropatía y otras toxicidades sistémicas y se asocia con la formación de pseudomembranas en la faringe durante la infección respiratoria.

Epidemiología y patogenia

En Estados Unidos, como resultado de las inmunizaciones sistemáticas, se diagnostican menos de cinco casos de difteria, por año.

- Los países con bajo-ingreso en África y Asia continúan con brotes epidémicos importantes; en el mundo, hubo casi 7 000 casos de difteria en 2008 y alrededor de 5 000 muertes relacionadas con este trastorno en 2004.
- *C. diphtheriae* es transmitido vía aerosol, principalmente durante contactos cercanos.
- La toxina diftérica (el factor de virulencia primario) inhibe en forma irreversible la síntesis de proteínas, por lo que ocasiona la muerte de la célula.

Manifestaciones clínicas

- *Difteria respiratoria*: la enfermedad de las vías respiratorias superiores causada por lo general por *C. diphtheriae* presenta un periodo de incubación de dos a cinco días y se diagnostica con base en una constelación de faringe inflamada; fiebre de baja intensidad; y la presencia de pseudomembrana amigdalina, faríngea o nasal.
  - A diferencia de la faringitis por GAS, la pseudomembrana de la difteria es muy adherente; el desprendimiento de la membrana por lo general ocasiona sangrado.
  - Puede ocurrir inflamación masiva de las amígdalas y la difteria con "cuello de toro" resultante de edema submandibular y paratraqueal. Esta enfermedad se caracteriza además por halitosis, voz grave y respiración estridente.
  - La obstrucción de las vías respiratorias por la inflamación y desprendimiento de la membrana puede ser letal.
  - En las primeras dos semanas de enfermedad pueden aparecer manifestaciones neurológicas, que inician con disfagia y disartria nasal y avanzan con afectación del par craneal (p. ej., debilidad de la lengua, entumecimiento facial, visión borrosa por parálisis ciliar).
- Varias semanas después puede ocurrir polineuropatía motosensitiva generalizada con disfunción autonómica notable (incluyendo hipotensión).
- Los pacientes que sobreviven a la fase aguda, mejoran gradualmente.
- *Difteria cutánea*: esta dermatosis variable se caracteriza generalmente, por lesiones en sacabocado, ulcerosas con descamación necrótica o formación de pseudomembranas. Los pacientes por lo general solicitan la atención médica debido a úlceras en crecimiento o que no curan; las lesiones rara vez exceden 5 cm en diámetro.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se basa en hallazgos clínicos compatibles y en la detección de *C. diphtheriae* o *C. ulcerans* toxigénico (por aislamiento o identificación histológica) en lesiones locales.

- Se debe informar al laboratorio de sospecha de difteria, para que se utilice el medio selectivo apropiado.
- En Estados Unidos, la difteria respiratoria es una enfermedad de notificación obligatoria; la difteria cutánea no lo es.

TRATAMIENTO DIFTERIA

- La antitoxina diftérica es el componente más importante de tratamiento y debe administrarse a la brevedad posible. Para obtener antitoxina (en Estados Unidos), se debe contactar al *Emergency Operation Center* en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (770-488-7100). Véase *http://www.cdc.gov//diphtheria/dat.html* para mayor información.
- El tratamiento con antibióticos es administrado por 14 días para evitar la transmisión a familiares. Las opciones recomendadas son: 1) penicilina procaína G (600,000 U IM c/12 h en adultos; 12 500 a 25 000 U/kg IM c/12 h en niños) hasta que el paciente pueda tomar penicilina VO (125 a 250 mg c/6 h); o 2) eritromicina (500 mg IV c/6 h en adultos; 40 a 50 mg/kg por día IV divididos en 2 a 4 dosis en niños) hasta que el paciente pueda tomar eritromicina VO (500 mg c/6 h).
  - Rifampina y clindamicina son otras opciones para pacientes que no pueden tolerar la penicilina o la eritromicina.
  - Los cultivos deben documentar la erradicación del organismo, uno y 14 días después de completar la antibioticoterapia. Si el organismo no se erradica después de dos semanas de tratamiento, se recomienda un curso adicional de 10 días seguido de la repetición de los cultivos.
- Se deben implementar el asilamiento respiratorio y vigilancia cardiaca continua y de funciones respiratorias.

Pronóstico

Los factores de riesgo de muerte incluyen periodos largos entre el desarrollo de la enfermedad local y la administración de la antitoxina; difteria con "cuello de toro"; miocarditis con taquicardia ventricular; fibrilación atrial; bloqueo completo del corazón; edad >60 años o <6 meses; alcoholismo; alargamiento extenso de la pseudomembrana; y afectación laríngea, traqueal o bronquial.

Prevención

- Se recomienda la DTaP (vacuna adsorbida de difteria, toxoide tetánico y pertusis acelular) para la inmunización primaria de niños, hasta los siete años de edad; Tdap (toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y pertusis acelular) es recomendado como vacuna de refuerzo para niños de 11-12 años y es la vacuna de actualización para niños de siete a 10 y de 13-18 años de edad.
- Td (Toxoides tetánico y diftérico) se recomienda como refuerzo sistemático en adultos, en intervalos de 10 años o en caso de heridas propensas a infecciones por tétanos. Los adultos de 19 a 64 años deben recibir una dosis única de Tdap si ya transcurrieron >10 años desde la última dosis de Td.
- Los familiares de pacientes con difteria respiratoria deben realizarse cultivos para *C. diphtheriae*; deben recibir un tratamiento por siete a 10 días de eritromicina oral o una dosis de penicilina benzantina (1.2 mU para personas ≥6 años de edad; 600 000 U para niños <6 años de edad), y deben vacunarse si se desconoce su estado de inmunización.

INFECCIONES CON OTRAS CORYNEBACTERIAS Y ORGANISMOS RELACIONADOS

Los *Corynebacterium* spp. no diftéricos y organismos relacionados son componentes frecuentes de la flora humana normal. Aunque a menudo se consideran como contaminantes, estas bacterias están asociadas con enfermedad invasiva en hospedadores inmunocomprometidos.

- La infección por *C. ulcerans* es una zoonosis que ocasiona una enfermedad tipo difteria y requiere tratamiento similar.
- *C. jeikeium* infecta a pacientes con cáncer o inmunodeficiencia grave y puede ocasionar septicemia grave, endocarditis, infecciones relacionadas con prótesis, neumonía e infecciones de partes blandas. El tratamiento consiste en la eliminación de la fuente de infección y administración de vancomicina.
- *C. urealyticum* es una causa de septicemia y de UTI nosocomiales, incluyendo *cistitis alcalina-encrustada* (una infección de vejiga con inflamación crónica que se asocia con deposición de fosfato de amonio magnesio sobre la superficie y paredes de lesiones ulcerosas en la vejiga). La vancomicina es un fármaco eficaz.
- *Rhodococcus* spp. son bacilos con apariencia de bastones esféricos a largos, curvados, en forma de clava, grampositivos y que a menudo son ácido-alcohol resistentes. La presentación más frecuente, neumonía cavitaria nodular del lóbulo superior (parecido a tuberculosis y nocardiosis) en un hospedador inmunocomprometido, a menudo ocurre en conjunto con infecciones por VIH. La vancomicina es el fármaco de elección, pero también se han utilizado macrólidos, clindamicina, rifampina, y TMP-SMX para tratar tales infecciones.
- *Arcanobacterium haemolyticum* puede ocasionar faringitis y úlceras crónicas en piel en asociación con exantema escarlatiniforme similar al ocasionado por GAS. El organismo es susceptible a fármacos β lactámicos, macrólidos, fluoroquinolonas, clindamicina, vancomicina y deoxiciclina. Se ha reportado resistencia a la penicilina.



Para una revisión más detallada, véase Wessels MR: Infecciones estreptocócicas, cap. 173, p. 963; Arias CA, Murray BE: Infecciones enterocócicas, cap. 174, p. 971; y Bishai WR, Murphy JR: Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias y especies relacionadas, cap. 175, p. 977, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

88 Infecciones meningocócicas y Listeriosis

INFECCIONES MENINGOCÓCICAS

- *Etiología y microbiología*: *Neisseria meningitidis* es un diplococo aeróbico, gramnegativo, catalasa y oxidasa positivo y con una cápsula de polisacárido, que sólo coloniza a seres humanos.
  - De los 13 serogrupos identificados, solo 6 —A, B, C, X, Y y W (anteriormente W135)— son causantes de la mayor parte de los casos de enfermedad invasiva.
  - Los serogrupos A, X y W causan epidemias recurrentes en África sub-Sahariana. El serogrupo B puede ocasionar enfermedad hiperendémica, y los serogrupos C y Y causan enfermedad esporádica y pequeños brotes epidémicos.
- *Epidemiología*: cada año ocurren en el mundo hasta 500 000 casos de enfermedad meningocócica, con una tasa de mortalidad de casi 10%.

  - A menudo, los meningococos colonizan la nasofaringe, sin producir síntomas; en 25% de adolescentes y 10% de adultos sanos se detecta un estado de portador asintomático en la faringe.
  - Los patrones de enfermedad meningocócica incluyen epidemias, brotes (p. ej., en escuelas, campos de refugiados), enfermedad hiperendémica y casos esporádicos o endémicos.
  - Aunque en la mayoría de los países predominan los casos esporádicos (0.3 a 5 casos por 100 000 habitantes), las epidemias en África sub-Sahariana pueden tener tasas tan altas como 1 000 casos por 100 000 habitantes.
  - Las tasas de enfermedad menigocócica son más altas entre los infantes, con un segundo pico en adolescentes y adultos jóvenes (15 a 25 años de edad).
  - Otros factores de riesgo para la enfermedad meningocócica incluyen deficiencias del complemento (p. ej., C5-C9, properdina, factor D), contacto cercano con individuos asintomáticos portadores, exposición al humo del tabaco, y una URI reciente por un virus o una especie de *Mycoplasma*.
- *Patogenia*: sólo en muy pocos casos los meningococos que colonizan las vías respiratorias superiores invaden el torrente sanguíneo a través de la mucosa, por lo general a los pocos días después de que se ha adquirido una cepa invasiva.
  - La cápsula constituye un factor de virulencia importante, que proporciona resistencia a la fagocitosis y ayuda a prevenir la desecación durante la transmisión entre hospedadores.
  - La gravedad de la enfermedad está relacionada con el grado de endotoxemia y la magnitud de la respuesta inflamatoria.
  - El daño endotelial conduce a un incremento en la permeabilidad vascular e hipovolemia, que resulta en vasoconstricción y finalmente en disminución del gasto cardiaco.
  - La trombosis intravascular causada por la activación de vías procoagulantes y por disminución de vías anticoagulantes resulta en púrpura fulminante característica, que se observa con mayor frecuencia en la meningococcemia.
- *Manifestaciones clínicas*: los síndromes clínicos más comunes son la meningitis y la septicemia meningocócica, en los que la enfermedad se desarrolla dentro de los siguientes cuatro días de adquisición del microorganismo.
  - Se desarrolla exantema no blanquecino (petequial o purpúrico) en >80% de casos; al inicio de la enfermedad, el exantema está ausente o no se distingue de los exantemas virales.
  - La meningitis meningocócica sola (sin septicemia) es causante de 30 a 50% de los casos.
    - Esta meningitis no se distingue de otras formas de meningitis bacterianas a menos que se presente con exantema petequial o purpúrico.
    - Los síntomas clásicos de la meningitis (p. ej., cefalea, rigidez del cuello, fotofobia) por lo general están ausentes o resultan difíciles de discernir en lactantes o en niños pequeños.
  - La septicemia meningocócica representa casi 20% de los casos y al inicio se puede presentar como una gripe (influenza) con fiebre, dolor de cabeza, mialgias, vómito, dolor abdominal).
    - Puede avanzar hacia estado de choque (p. ej., taquicardia, perfusión periférica escasa, oliguria), afectación del estado de conciencia por disminución en la perfusión cerebral, hemorragia espontánea (pulmonar, gástrica o cerebral), y finalmente falla orgánica múltiple y muerte.
    - Los factores para un mal pronóstico incluyen la ausencia de meningismo, hipotensión, temperatura relativamente baja (<38°C), leucopenia y trombocitopenia.
  - La meningococcemia crónica se manifiesta como episodios repetitivos de exantema petequial asociados a fiebre, dolor articular, manifestaciones artríticas y esplenomegalia que pueden progresar a septicemia menigocócica aguda si no se administra tratamiento.
    - En ocasiones, dicho trastorno se asocia con deficiencias del complemento o con un tratamiento inadecuado con sulfonamidas.
  - La enfermedad reactiva posmeningocócica es una enfermedad mediada por complejos inmunitarios que ocurre cuatro a diez días después del pico de manifestación de la enfermedad menigocócica.
    - Las manifestaciones pueden incluir un exantema maculopapular o vasculítico (2% de los casos), artritis (≤8% de los casos), iritis (1% de los casos) o serositis. Estas manifestaciones se curan en forma espontánea sin dejar secuelas.

 – Las manifestaciones clínicas menos comunes incluyen neumonía, artritis piogénica, osteomielitis, pericarditis purulenta, endoftalmitis, conjuntivitis o peritonitis primaria.
- *Diagnóstico*: aunque las infecciones meningocócicas por lo general se diagnostican con base en la clínica, para confirmar el diagnóstico y para facilitar las investigaciones de salud pública se deben realizar cultivos de agar sangre que resultan positivos en casi 75% de los casos.
  – Los casos de fiebre y exantema petequial con elevación del recuento leucocítico (WBC) y de los niveles de marcadores de inflamación sugieren enfermedad meningocócica.
  – Los cultivos de sangre resultan por lo general negativos cuando hay pretratamiento con antibióticos; en cambio, el análisis por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras de sangre completa resulta positivo incluso varios días después del inicio del tratamiento con antibióticos, e incrementan la eficiencia del diagnóstico en >40%.
  – Se realiza punción lumbar (LP), en caso de sospecha de miningitis meningocócica.
    - La tinción de Gram del LCR muestra una sensibilidad de 80%, y el cultivo de LCR de 90%. La prueba de aglutinación de látex del LCR no es sensible y debe evitarse.
    - La LP se evita en pacientes con septicemia meningocócica, ya que la posición para el procedimiento puede afectar en forma adversa la condición circulatoria.

TRATAMIENTO INFECCIONES MENINGOCÓCICAS

- El tratamiento inicial se debe enfocar en aspectos de urgencia clínica (p. ej., estado de choque hipovolémico, aumento en la presión intracraneal, permeabilidad de vías respiratorias) y en la administración de antibioticoterapia.
- El tratamiento provisional por sospecha de enfermedad meningocócica consiste en una cefalosporina de tercera generación como ceftriaxona [75 a 100 mg/kg/d (máximo, 4 g por día) administrados cada 24 h o cada 12 h por vía IV] o cefotaxima [200 mg/kg por día (máximo, 8 g por día) administrados c/6 h por vía IV] para proporcionar cobertura tanto para meningococo como para otros microorganismos potencialmente resistentes a la penicilina que pueden producir un síndrome clínico similar.
- La meningitis meningocócica y la septicemia meningocócica se tratan por lo general por siete días.
  – En entornos de bajos recursos, se ha utilizado con éxito una dosis única de ceftriaxona.
  – El tratamiento de la enfermedad meningocócica en otros focos (p. ej., neumonía, artritis) suele continuar hasta que las evidencias clínicas y de laboratorio se hayan resuelto; los cultivos se vuelven estériles en las siguientes 24 h de iniciado el tratamiento con antibióticos.
- Hay poca evidencia de la necesidad de administrar tratamientos auxiliares (p. ej., anticuerpo contra lipopolisacárido, proteínas recombinantes bactericidas/que incrementan la permeabilidad, proteína C activada); a la fecha, no se recomiendan tales tratamientos.

- *Pronóstico*: a pesar de la disponibilidad de antibióticos y de otras intervenciones médicas intensivas, casi 10% de los pacientes fallece.
  – La necrosis de lesiones purpúricas conduce a cicatrización y a la necesidad potencial de injerto de piel en casi 10% de los casos.
  – Cerca de 5% de los pacientes muestra hipoacusia, 7% presenta complicaciones neurológicas y 25% de los pacientes con enfermedad meningocócica del serogrupo B presentan trastornos psicológicos.
- *Prevención*: existen vacunas basadas en polisacáridos o conjugadas para la prevención primaria; los casos secundarios pueden evitarse con profilaxia de antibióticos.
  – Actualmente las vacunas de polisacárido meningocócico están formuladas como bivalentes (serogrupos A y C) o cuadrivalentes (serogrupos A, C, Y y W) y proporcionan inmunidad por dos a 10 años de duración a los adultos. Debido a que el polisacárido B es igual a un polisacárido presente en el feto, y, por tanto, éste es reconocido como propio, las cepas del serogrupo B no se han atacado con vacunas de polisacáridos.

- Se han desarrollado diversas vacunas meningocócicas conjugadas para su administración a niños. En Estados Unidos la más común es una fórmula cuadrivalente (serogrupos A, C, Y y W).
- Una vacuna combinada que incluye vesículas de la membrana externa y tres proteínas neiséricas recombinantes es eficaz contra el serogrupo B, es inmunogénica durante la infancia y su uso se autorizó en fecha reciente.
- Los contactos cercanos (p. ej., familiares) sujetos que recibieron besos de pacientes con enfermedad meningocócica deben recibir profilaxia con ciprofloxacina, ofloxacina o ceftriaxona para erradicar la colonización nasofaríngea por *N. meningitidis*.
  - La rifampina no es capaz de erradicar al organismo en los portadores en 15 a 20% de los casos, y se ha reportado la aparición de resistencia.
  - A los pacientes con enfermedad menigocócica que reciben tratamiento con antibióticos y que no logran eliminar la colonización (p. ej., penicilina), se les debe proporcionar tratamiento profiláctico al final del mismo.

LISTERIOSIS

- *Etiología y microbiología*: *Listeria monocytogenes* es un patógeno, transmitido por los alimentos, que puede causar infecciones graves principalmente en mujeres embarazadas e individuos inmunodeprimidos.
  - El microorganismo es un bacilo anaerobio facultativo, no esporulante, grampositivo que muestra movilidad cuando se cultiva a bajas temperaturas.
  - Después de la ingestión de alimentos que contienen una alta carga bacteriana, los factores de virulencia expresados por *Listeria* permiten su internalización en las células, su crecimiento intracelular y su propagación célula-célula.
- *Epidemiología*
  - *Listeria* se encuentra con frecuencia en alimentos procesados o no procesados como quesos, carnes frías, hot dogs, leche y ensaladas frías; la fruta fresca y los vegetales también pueden transmitir el microorganismo.
  - No existe la transmisión humano a humano (además de la transmisión vertical madre-feto) o por infección del agua.
- *Manifestaciones clínicas*: *Listeria* provoca varios síndromes clínicos, de los cuales la meningitis y la septicemia son los más comunes.
  - *Gastroenteritis:* se puede desarrollar dentro de las 48 h después de la ingestión de alimentos contaminados con una carga bacteriana considerable.
    - La listeriosis se debe considerar en brotes de gastroenteritis cuando los cultivos de otros patógenos resulten negativos.
    - Los casos esporádicos no son comunes.
  - *Bacteriemia:* los pacientes presentan fiebre, escalofríos, mialgias y artralgias. La endocarditis no es común y se asocia con tasas de mortalidad de 35 a 50%.
  - *Meningitis: Listeria* ocasiona alrededor de 5 a 10% de casos de meningitis adquirida en la comunidad en adultos, en Estados Unidos, con tasas de mortalidad de 15 a 26%.
    - La meningitis por *Listeria* difiere de la meningitis por otras etiologías bacterianas en que su presentación por lo general es subaguda, siendo menos frecuentes los signos meníngeos y la fotofobia.
    - El perfil del LCR casi siempre revela <1 000 WBC/μL con una predominancia de neutrófilos menos acentuada que en otras meningitis. En casi 30 a 40% de los casos se detectan concentraciones bajas de glucosa y tinción de Gram positiva.
  - *Meningoencefalitis e infección focal del SNC: Listeria* puede invadir directamente el parénquima cerebral y causar encefalitis o abscesos focales.
    - De las infecciones del SNC, casi 10% son abscesos macroscópicos, los cuales en ocasiones se diagnostican en forma errónea como tumores.
    - La invasión del tronco cerebral puede causar romboencefalitis grave, defectos craneales asimétricos, signos cerebelosos y defectos como hemiparálisis y pérdida parcial del umbral sensitivo.

- *Infección en mujeres embarazadas y en recién nacidos:* la listeriosis es una infección grave durante el embarazo.
  - Las mujeres embarazadas por lo general tienen bacteriemia y se presentan con enfermedad febril no específica que incluye mialgias/artralgias, dolor de espalda, cefalea; la afectación del SNC es poco común. Las mujeres infectadas por lo general mejoran después del parto.
  - La infección se desarrolla en 70 a 90% de los fetos de madres infectadas; casi 50% de éstos muere. Dicho riesgo puede reducirse hasta un 20% con tratamiento antes del parto.
  - La infección fetal abrumadora por *Listeria —granulomatosis infantiséptica—*se caracteriza por microabscesos y granulomas miliares, más a menudo en la piel, el hígado y el bazo.
  - La enfermedad neonatal tardía se desarrolla casi 10 a 30 días después del nacimiento de madres con infecciones asintomáticas.

- *Diagnóstico*: el diagnóstico oportuno requiere que la enfermedad se considere por grupos de riesgo: mujeres embarazadas, pacientes ancianos, recién nacidos, pacientes inmunodeprimidos y sujetos con enfermedades crónicas subyacentes (p. ej., alcoholismo, diabetes).
  - La listeriosis se diagnostica cuando el microorganismo se cultiva a partir de una muestra generalmente estéril, como es la sangre, LCR o fluido amniótico.
  - La Listeria puede confundirse con "difterioides" o neumococos en tinciones de Gram de LCR, o puede tener una respuesta variable a la tinción de Gram, y confundirse con *Haemophilus* spp.
  - Las pruebas serológicas y los análisis de PCR no son de utilidad clínica en la actualidad.

TRATAMIENTO LISTERIOSIS

- La ampicilina (2 g IV cada 6 h) es el fármaco de elección para el tratamiento de infecciones por *Listeria*; la penicilina también es muy efectiva.
  - La mayoría de los expertos recomienda gentamicina (1 a 1.7 mg/kg IV c/8 h) para lograr un efecto sinérgico.
  - A los pacientes alérgicos a la penicilina, se les debe administrar trimetoprim-sulfametoxazol (15 a 20 mg de TMP/kg IV diariamente dividida en dosis c/6 a 8 h). Las cefalosporinas no son eficaces.
  - Los recién nacidos deben recibir ampicilina y gentamicina, dosificada por peso.
- La duración del tratamiento depende del síndrome: dos semanas para bacteriemia, tres semanas para meningitis, seis a ocho semanas para absceso cerebral/encefalitis y cuatro a seis semanas para endocarditis. La enfermedad temprana en el recién nacido puede ser grave y requiere tratamiento por más de dos semanas.

- *Pronóstico*: con el tratamiento oportuno, muchos pacientes presentan una recuperación total.
  - Sin embargo, con frecuencia en paciente con absceso cerebral o romboencefalitis se presentan secuelas neurológicas permanentes.
  - En una serie de recién nacidos vivos tratados, 60% mostró recuperación completa, 24% falleció y 13% presentó complicaciones neurológicas o de otro tipo.
- *Prevención*: las mujeres embarazadas y otras personas en riesgo de adquirir la listeriosis deben evitar el consumo de quesos suaves y evitar, o en su caso recalentar, alimentos listos para consumir o tipo delicatesen (embutidos), a pesar de que el riesgo absoluto por el consumo de este tipo de alimentos es relativamente bajo.



Para una revisión más detallada, véase Pollard AJ: Infecciones meningocócicas, cap. 180, p. 995; y Hohmann EL, Portnoy DA: Infecciones por *Listeria monocytogenes*, cap. 176, p. 982, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

89 Infecciones causadas por *Haemophilus*, *Bordetella*, *Moraxella* y microorganismos del grupo HACEK

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

MICROBIOLOGÍA

H. influenzae es un cocobacilo pequeño, gramnegativo y pleomórfico que prolifera en medios aerobios y anaerobios.

- Se han identificado seis serotipos mayores (designados con la *a* a la *f*) con base en sus cápsulas de polisacáridos antigénicamente propias y peculiares.
- Se conocen como cepas no encapsuladas a las no tipificables (NTHi).

EPIDEMIOLOGÍA

H. influenzae, patógeno exclusivamente de seres humanos, se disemina por gotitas de transmisión aérea o por contacto directo con secreciones u objetos inanimados (fómites).

- Las cepas de tipo b (Hib) son las más importantes en humanos y causan enfermedad invasora sistémica en particular en lactantes y niños <6 años de edad.
- El uso generalizado de la vacuna de conjugado de Hib en países industrializados ha hecho que disminuyan de manera impresionante los índices de colonización por Hib y de enfermedad invasora, pero la mayor parte de los niños del planeta no están vacunados.
- Las cepas tipificables y no tipificables pueden colonizar en forma asintomática la nasofaringe.

PATOGENIA

Las cepas Hib ocasionan enfermedad sistémica por invasión y propagación general desde las vías respiratorias a sitios distantes (como meninges, huesos o articulaciones). A diferencia de ello, las cepas NTHi causan enfermedad al propagarse desde la nasofaringe a sitios contiguos (como el oído medio o vías respiratorias bajas).

- La cápsula de polisacáridos de cepas encapsuladas es indispensable para que el microorganismo evite la opsonización.
- Las cantidades de anticuerpos provenientes de la madre contra el polisacárido capsular disminuyen desde el nacimiento del producto hasta casi los seis meses de edad, y en caso de no ser vacunado, permanecen en nivel bajo hasta los dos a tres años de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *Infección por Hib*: las infecciones por Hib más graves, culminan en meningitis o epiglotitis.
  - *Meningitis*: afecta en especial a niños <2 años de edad y su cuadro inicial es semejante al de la meningitis causada por otros patógenos bacterianos.
    - Los índices de mortalidad se acercan a 5%.
    - Los índices de morbilidad son altos: 6% de los pacientes presenta hipoacusia neurosensitiva; 25% presentan alguna incapacidad grave y 50%, algunas secuelas neurológicas.
  - *Epiglotitis*: afecta a niños de dos a siete años y a veces a adultos. Se manifiesta por celulitis de la epiglotis y de tejidos supraglóticos, que comienza con faringitis y fiebre y evoluciona en forma rápida hasta llegar a la disfagia, babeo y obstrucción ventilatoria.
  - *Otras infecciones*: incluyen celulitis, neumonitis, osteomielitis, artritis séptica y bacteriemia sin causa probada.
- *Infección por NTHi*: NTHi es causa frecuente de enfermedad de las vías respiratorias bajas en adultos, en particular en aquellos aquejados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- *Exacerbaciones de EPOC*: se caracterizan por tos más intensa, producción de esputo y disnea.
- *Neumonía*: el cuadro inicial es similar al de otras neumonías bacterianas, incluida la neumocócica.
- *Otras infecciones*: NTHi constituye una de las tres causas más frecuentes de otitis media de niños y es origen importante de sinusitis (en adultos y en niños) y de bacteriemia de recién nacidos. Es una causa menos frecuente de infecciones invasoras en adultos.

DIAGNÓSTICO

La identificación del microorganismo en cultivos constituye el método más fiable para el diagnóstico.

- La presencia de cocobacilos gramnegativos en líquido cefalorraquídeo teñido con técnica de Gram constituye una prueba de gran peso de la existencia de meningitis causada por *H. influenzae*.
- La detección del fosfato de polirribitol ribosa (polímeros que forman la cápsula de tipo b) en LCR permite el diagnóstico rápido de meningitis por Hib antes de contar con los resultados del cultivo.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *H. INFLUENZAE*

- El tratamiento inicial contra la meningitis por Hib consiste en una cefalosporina de tercera generación: ceftriaxona (2 g c/12 h), o cefotaxima (2 g c/4 a 6 h) para adultos, y ceftriaxona (37.5 a 50 mg/kg c/12 h), o cefotaxima (50 mg/kg c/6 h) para niños.
  - Los niños >2 meses de edad deben recibir como complemento dexametasona (0.15 mg/kg IV c/6 h por dos días) para disminuir la incidencia de secuelas neurológicas.
  - La antibioticoterapia debe continuarse por siete a 14 días.
- La antibioticoterapia contra infecciones invasoras diferentes de la meningitis (como epiglotitis) incluye el mismo antibiótico, pero con dosis diferentes de las usadas contra la inflamación meníngea (p. ej., ceftriaxona [2 g c/24 h] en adultos).
  - La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica, por lo común se considera apropiado un ciclo que dura una a dos semanas.
- Casi todas las infecciones por NTHi pueden tratarse con antibióticos orales como amoxicilina/clavulanato, cefalosporinas de espectro extendido, macrólidos nuevos (azitromicina o claritromicina) y fluoroquinolonas (en adultas no embarazadas y adultos).
  - En promedio, 20 a 35% de las cepas de NTHi producen β lactamasa.
  - La incidencia de cepas con propiedades alteradas de unión a la penicilina, que confiere resistencia a la ampicilina, ha aumentado en Europa y en Japón.

PREVENCIÓN

Es recomendable aplicar la vacuna Hib a todos los niños a nivel mundial y la serie de vacunaciones debe iniciar a los dos meses de vida, en promedio.

- Las índices de ataque secundario son grandes en contactos dentro del núcleo familiar de pacientes con enfermedad por Hib. Todos los niños y los adultos (excepto las embarazadas) en núcleos familiares en que surgió un caso de enfermedad por Hib y que cuando menos incluyen un contacto inmunizado de manera incompleta <4 años de vida, deben someterse a profilaxia con rifampicina oral.
- En muchos países, pero no en Estados Unidos, se utiliza una vacuna que combina NTHi y antígenos neumocócicos, y ha mostrado eficacia parcial para evitar la otitis media por *H. influenzae.*

TOS FERINA

MICROBIOLOGÍA Y PATOGENIA

Bordetella pertussis, el agente etiológico de la tos ferina es un bacilo aeróbico pleomórfico gramnegativo trofoespecífico (difícil de cultivar) que se une a las células epiteliales ciliadas de la nasofarin-

ge, se multiplica de manera local y genera toxinas de muy diverso tipo y productos biológicamente activos.

- *B. parapertussis* causa una enfermedad semejante aunque más benigna típicamente. *B. holmesii* produce hasta un 20% de los síndromes tipo tos ferina.
- La toxina más importante producida por *B. pertussis* es aquella que le pertenece y que le confiere actividad de ribosilación de ADP. El hecho de que *B. parapertussis* no tenga dicha toxina pudiera explicar su carácter menos patógeno.

EPIDEMIOLOGÍA

La tos ferina es una enfermedad muy transmisible. En núcleos familiares los índices de ataque son de 80% en contactos no vacunados y de 20% entre los vacunados.

- Sigue siendo una causa importante de morbilidad y muerte de lactantes en países en desarrollo, y en 2008 a nivel mundial se produjeron cerca de 195 000 fallecimientos de niños.
- En Estados Unidos, a pesar de que ha disminuido >95% la incidencia de la tos ferina por la vacunación global de niños, en 2012 se notificaron >40 000 casos y ha aumentado la tasa en adolescentes y adultos.
- La tos persistente que dura más de dos semanas en un adulto pudiera ser causada por *B. pertussis* en 12 a 30% de los casos.
- La morbilidad y la mortalidad graves se limitan a lactantes <6 meses de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un periodo de incubación de siete a 10 días, inicia un cuadro de tos duradera. Los síntomas suelen ser más intensos en lactantes y niños de corta edad.

- Los síntomas iniciales (la fase *catarral*) son similares a los de un resfriado común (como coriza, epífora, tos poco intensa, febrícula, malestar general) y duran una a dos semanas.
- La fase *paroxística* es la siguiente y dura dos a cuatro semanas; se caracteriza por una tos peculiar que surge en "espasmos" de cinco a 10 toses cada uno. Después de un acceso de tos puede haber vómito o un "estridor" o "gallo". Durante los espasmos a veces surgen apnea y cianosis y gran parte de las complicaciones se manifiestan en esta fase.
- En la fase ulterior de *convalecencia* hay resolución gradual de los accesos de tos, en un lapso de uno a tres meses. En un periodo de seis a 12 meses, las infecciones por virus pueden inducir una recidiva de la tos paroxística.
- Las manifestaciones clínicas suelen ser atípicas en adolescentes y adultos y son menos frecuentes la tos paroxística y los "gallos". El vómito después de la tos constituye el elemento que mejor anticipa la persistencia de la tos ferina como causa de tos duradera en adultos.
- La linfocitosis (recuento absoluto de linfocitos $>10^5/\mu L$) sugiere la presencia de tos ferina en niños de corta edad, pero no es frecuente en adolescentes y adultos afectados.

DIAGNÓSTICO

- Los cultivos de secreciones nasofaríngeas (los métodos normativos para el diagnóstico) siguen siendo positivos en casos no tratados de tos ferina durante una media de tres semanas de haber comenzado la enfermedad. Dada la situación en que a menudo no se piensa en la existencia de tos ferina hasta que el paciente está en la fase paroxística, existe una ventana pequeña para la oportunidad de hacer un diagnóstico corroborado por cultivo.
  - Las secreciones deben ser inoculadas inmediatamente en medios selectivos.
  - Los resultados se tornan positivos para el quinto día.
- A diferencia de los cultivos, son más sensibles los métodos de reacción en cadena de polimerasa de muestras nasofaríngeas, y genera resultados positivos por un tiempo más largo en pacientes tratados y sin tratar.
  - El señalamiento de pseudobrotes de tos ferina basado en resultados positivos falsos de PCR denota la necesidad de una mayor estandarización.
- Los estudios serológicos son útiles en individuos con síntomas que duran >4 semanas, pero la interpretación de sus resultados se complica por la tardanza con que pueden ser aplicados a la asistencia médica y la vacunación previa.

TRATAMIENTO TOS FERINA

- La antibioticoterapia no modifica sustancialmente la evolución clínica, salvo que se emprenda en fase temprana catarral pero es eficaz para erradicar el microorganismo de la nasofaringe.
  - Los fármacos más indicados son los macrólidos (eritromicina, 1 a 2 g/día por una a dos semanas; claritromicina, 250 mg c/12 h durante una semana, o azitromicina, con una dosis inicial de 500 mg en el primer día, para seguir con 250 mg/día durante cuatro días.
  - Se recomiendan en sujetos que no toleran los macrólidos, el uso de trimetropim-sulfametoxazol (TMP-SMX; un comprimido de doble dosis por VO dos veces al día por dos semanas).
- Los antitusígenos son ineficaces y no son útiles para tratar la tos ferina.
- En sujetos hospitalizados se necesita el aislamiento de tipo respiratorio hasta administrar antibióticos durante cinco días.

PREVENCIÓN

- Se recomienda la profilaxia con macrólidos en los contactos del círculo familiar de los pacientes, en particular si son parte del círculo familiar expuesto al gran riesgo de enfermedad grave (como los niños <1 año de vida, y embarazadas); sin embargo, no hay pruebas que demuestren que dicho régimen permita disminuir la incidencia de enfermedad clínica.
- Además del calendario corriente de vacunación de niños, se debe aplicar a adolescentes y adultos un refuerzo con vacuna acelular.

MORAXELLA CATARRHALIS

MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

M. catarrhalis, es un diplococo gramnegativo no encapsulado. Es parte de la flora normal de las vías respiratorias inferiores y coloniza 33 a 100% de los lactantes; la prevalencia de colonización disminuye de manera uniforme con la edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *M. catarrhalis* causa 15 a 20% de los casos de otitis media aguda en niños. Esta infección causada por *M. catarrhalis* o NTHi es menos grave en su cuadro clínico que la causada por *S. pneumoniae*, y hay una menor frecuencia de fiebre y de eritema y abombamiento de la membrana del tímpano.
- *M. catarrhalis* origina casi 20%, de los casos de sinusitis bacteriana aguda en niños y de una proporción menor en adultos.
- En adultos, *M. catarrhalis* es causa frecuente de exacerbaciones de EPOC, explica <10% de los casos.
- *M. catarrhalis* es causa poco frecuente de neumonía y al aparecer suele afectar ancianos que tienen como problema primario una enfermedad cardiopulmonar.

DIAGNÓSTICO

Se necesitan métodos penetrantes para identificar de manera precisa el elemento causal de la otitis media o la sinusitis y por lo común no se les realiza. El aislamiento de *M. catarrhalis* de muestras de esputo de sujetos con EPOC es un dato sugerente, pero no confirma el diagnóstico de que la causa sea *M. catarrhalis*.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *M. CATARRHALIS*

- En términos generales, la otitis media en niños y las exacerbaciones de EPOC en adultos se tratan con antibioticoterapia empíricas que muestre actividad contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *M. catarrhalis*.

- Casi todas las cepas de *M. catarrhalis* son susceptibles a la acción de amoxicilina/clavulanato, cefalosporinas de espectro extendido, nuevos macrólidos (como azitromicina y claritromicina), TMP-SMX y fluoroquinolonas.
- Más de 90% de las cepas de *M. catarrhalis* producen una β lactamasa y son resistentes a la ampicilina.

GRUPO HACEK

MICROBIOLOGÍA

El grupo HACEK está compuesto de bacterias gramnegativas de proliferación lenta y difíciles de cultivar (trofoespecíficas) para cuya proliferación se necesita bióxido de carbono. Los integrantes del grupo son algunas especies de *Haemophilus, Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans, Aggregatibacter* (antes *Haemophilus*) *aphrophilus, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*. Las bacterias del grupo HACEK que son residentes normales de la flora de la boca pueden ocasionar infecciones locales en tal órgano y enfermedad sistémica grave, en particular endocarditis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Entre el 0.8-6% de los casos de endocarditis infecciosa son causados por microorganismos del grupo HACEK y muchos de ellos dependen del ataque de especies de *Aggregatibacter*, *Haemophilus* o *C. hominis*.
- De manera típica, la infección afecta a pacientes con alguna valvulopatía primaria, que fueron sometidos a alguna técnica odontológica reciente o tuvieron infección nasofaríngea.
- Las válvulas aórtica y mitral son las afectadas más a menudo. *Aggregatibacter* y *Haemophilus* spp. con frecuencia producen vegetaciones de la válvula mitral, mientras que *C. hominis* se vincula con vegetaciones de la válvula aórtica.
- La embolización es frecuente y afecta a 28 a 71% de los pacientes.
- *H. parainfluenzae* es el microorganismo que se aísla con mayor frecuencia en los casos de endocarditis por HACEK. El paciente suele acudir al médico en término de los primeros 60 días de la enfermedad, y en 19 a 50% de ellos ocurre insuficiencia cardiaca congestiva.
- *Aggregatibacter* spp. causan endocarditis de válvulas prostéticas con mayor frecuencia que *Haemophilus* spp. *A. actinomycetemcomitans* se aísla en infecciones de partes blandas, junto con *Actinomyces israelii*. Se vincula con enfermedad periodontal o que han recibido algún tratamiento dental y permanecen enfermos por varios meses antes de ser diagnosticados.
- *C. hominis* por lo general produce endocarditis en pacientes con enfermedad cardiaca valvular o con válvulas protésicas. Antes de identificar el cuadro por lo regular hay una infección de vieja fecha con manifestaciones sistémicas. Se ha descrito una segunda especie, *C. valvarum*, en casos de endocarditis.
- *E. corrodens* suele ser componente de infecciones mixtas y es común en mordeduras de humanos, en infecciones de partes blandas de cabeza y cuello, en endocarditis e infecciones en usuarios de drogas IV.
- *K. kingae* es causa frecuente de infecciones de esqueleto en niños de <3 años de edad. La inoculación de muestras clínicas (como líquido sinovial) en recipientes para cultivo de sangre en busca de aerobios mejora la identificación del microorganismo. La endocarditis infecciosa por *K. kingae* afecta a niños de mayor edad y a adultos con enfermedad valvular preexistente.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR MIEMBROS DEL GRUPO HACEK

- El cuadro 89-1 incluye regímenes de antibióticos utilizados para tratar la endocarditis y otras infecciones graves causadas por microorganismos del grupo HACEK.
- La endocarditis de válvulas originales debe ser tratada durante cuatro semanas y la de prótesis valvulares por seis semanas.
- A diferencia de la endocarditis de prótesis valvulares causada por otros gramnegativos, la ocasionada por bacterias del grupo HACEK suele curar sólo con los antibióticos (p. ej., sin cirugía).

CUADRO 89-1 Tratamiento de infecciones causadas por microorganismos del grupo HACEK

Microorganismo	Tratamiento inicial	Fármacos alternativos	Comentarios
Haemophilus spp. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, A. aphrophilus, A. paraphrophilus,* otras especies *Cardiobacterium hominis* *Eikenella corrodens* *Kingella kingae*	Ceftriaxona (2 g/d)	Ampicilina/ sulbactama (3 g de ampicilina c/ 6 h)	Se ha descrito la presencia de resistencia a ampicilina/sulbactam en *Haemophilus y Aggregatibacter* spp.
		Levofloxacina (500-750 mg/d)	La información sobre el uso de levofloxacina para el tratamiento de endocarditis es limitada. Las fluoroquinolonas no se recomiendan para tratamiento de pacientes <18 años de edad.
		Penicilina (16-18 millones de unidades c/4 h) o ampicilina (2 g c/4 h)	Se puede utilizar penicilina o ampicilina si el organismo es susceptible. Sin embargo, debido al crecimiento lento de las bacterias del grupo HACEK, las pruebas de antimicrobianos se dificultan, y puede que no se detecte la producción de β lactamasa.



Para una revisión más detallada, véase Murphy TF: Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella*, cap. 182, p. 1010; Barlam TF, Kasper DL: Infecciones por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas, cap. 183e; Top KA, Halperin SA: Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella,* cap. 185, p. 1021, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

90 Enfermedades causadas por bacterias entéricas gramnegativas y *Pseudomonas*

INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS ENTÉRICAS GRAM-NEGATIVAS

GENERALIDADES

Los bacilos gramnegativos (GNB) son componentes normales de la flora del colon humano, de diversos hábitat ambientales o de ambos sitios, y colonizan mucosas y superficies cutáneas, en especial en sujetos que se encuentran en instituciones de cuidado a largo plazo y entornos hospitalarios. Los GNB causan infecciones de diversa índole que afectan sitios anatómicos distintos en hospedadores sanos y en los que tienen deficiencia inmunitaria; infecciones extraintestinales por *Escherichia coli*, y en menor magnitud, las más comunes son las producidas por especies de *Klebsiella*. La detección por aislamiento de GNB en cualquier sitio estéril casi siempre denota infección, en tanto que identificar un microorganismo de ese tipo en sitios no estériles exige establecer una correlación clínica. La administración temprana de antimicrobianos apropiados mejora los resul-

tados. Dado el incremento a nivel mundial de GNB resistente a múltiples fármacos (p. ej., por β lactamasas de espectro extendido y β lactamasas AmpC), en pacientes en estado crítico puede ser apropiado iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico combinado mientras se esperan los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

INFECCIONES CAUSADAS POR *E. COLI* PATÓGENA EXTRAINTESTINAL (ExPEC)

A diferencia de *E. coli* patógena intestinal (véase más adelante), las cepas de ExPEC suelen identificarse en la flora intestinal de personas sanas, pero ocasionan enfermedad sólo cuando se introducen en un sitio extraintestinal normalmente estéril (como el aparato urinario, la cavidad peritoneal o los pulmones). Muchas de las cepas de ese tipo tienen perfiles de factores de virulencia diferentes de los que poseen otras cepas comensales y de las de cepas patógenas que originan infecciones intestinales.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico inicial depende en gran medida del sitio del organismo infectado por ExPEC.

- *Infección de vías urinarias (UTI)*: éste es el sitio que con mayor frecuencia infecta ExPEC; véase el **capítulo 144** para más detalles. *E. coli* causa 80 a 90% de los 6 a 8 millones de episodios de UTI agudas no complicadas, en premenopáusicas.
- *Infección abdominal y pélvica*: el abdomen y el aparato reproductor de la mujer (pelvis) representan en frecuencia el segundo sitio de infecciones por parte de ExPEC, y se les puede identificar por aislamiento en el marco de una infección polimicrobiana; consúltese el **capítulo 81** para mayores detalles. Los síndromes incluyen peritonitis, abscesos intraabdominales y colangitis.
- *Neumonía*: en términos generales ExPEC ocupa el tercero o cuarto lugar entre los GNB aislados con mayor frecuencia en la neumonía de origen nosocomial, y pueden ser una causa común de ese cuadro en pacientes que viven en residencias para ancianos, por largo tiempo; consúltese el **capítulo 132** en busca de mayores detalles.
- *Meningitis*: *E. coli* constituye una de las dos causas principales de meningitis neonatal (la otra es *Streptococcus* de grupo B). Por lo común intervienen cepas con un serotipo capsular K1.
- *Celulitis/infección de componentes del aparato locomotor*: *E. coli* suele contribuir a la infección de las úlceras de decúbito y las de extremidades inferiores en diabéticos; a la de celulitis y a las de quemaduras y sitios operados. Las osteomielitis de origen hematógeno, en particular la vertebral, suelen ser causadas más bien por *E. coli*, que lo que se advierte por lo regular. Consúltese el **capítulo 84** en busca de mayores detalles.
- *Bacteremia: E. coli* es uno de los dos microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia en la sangre y que tienen significancia clínica. La bacteremia por esta bacteria surge de alguna infección primaria de cualquier sitio, pero lo hace más a menudo del aparato urinario (50 a 67% de los episodios), y ocupa el siguiente lugar en frecuencia después de las del abdomen (25% de los episodios). En forma típica, la bacteremia por *E. coli* se acompaña de septicemia. Las infecciones endovasculares son poco comunes, pero se han descrito.

Diagnóstico

ExPEC prolifera con facilidad en los medios corrientes, en entornos aeróbicos o anaeróbicos. Más de 90% de las cepas fermentan lactosa y son indol-positivas.

TRATAMIENTO INFECCIONES EXTRAINTESTINALES CAUSADAS POR *E. COLI*

- Las tasas de resistencia a la ampicilina, a las cefalosporinas de primera generación, al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y a las fluoroquinolonas van en aumento, y en el caso de *E. coli*, son cada vez más comunes las ESBL.
- Los carbapenémicos y la amikacina son los fármacos en que cabe anticipar actividad, en forma global, pero son cada vez más frecuentes las cepas productoras de carbapenemasa.
- Es importante utilizar el fármaco más adecuado con el espectro más limitado y preciso, en la medida de lo posible, y no tratar a pacientes colonizados pero no infectados, y con ello detener el incremento de casos de resistencia a antibióticos.

INFECCIONES CAUSADAS POR *E. COLI* PATÓGENOS INTESTINALES

Microbiología y manifestaciones clínicas

Existen al menos cinco tipos patológicos diferentes de *E. coli* patógenos intestinales; consúltese el capítulo 82 para obtener más detalles. Como se mencionó en párrafos anteriores, tales cepas rara vez constituyen parte de la flora comensal en personas sanas.

- *E. coli productora de toxina de Shiga (STEC)/E. coli enterohemorrágica (EHEC)/E. coli enteroagregativa productora de toxina de Shiga (STEAEC)*: además de la diarrea, la infección por STEC/EHEC causa el síndrome hemolítico-urémico (*HUS*) en 2 a 8% de los pacientes, en particular en niños y ancianos. STEAEC produce una tasa mayor de HUS (de casi 20%), con una mayor incidencia entre los adultos, particularmente en mujeres jóvenes.
  - La colonización por STEC/EHEC/STEAEC depende del consumo de alimentos contaminados (como sería carne molida de res mal cocida u otros alimentos frescos), y agua; una vía importante para la diseminación secundaria es la transmisión de una persona a otra (como la que ocurre en centros de atención diurna o guarderías).
  - La enfermedad puede ser causada $<10^2$ unidades formadoras de colonias (CFU) de STEC/EHEC/STEAEC.
  - A diferencia de otros tipos patológicos, STEC/EHEC/STEAEC (incluida *E. coli* O157:H7) causa infección con mayor frecuencia en países industrializados, que en los que están en desarrollo.
- *E. coli enterotoxígena (ETEC)*: las cepas de esta categoría constituyen causa importante de diarrea endémica en niños que viven en países tropicales y de bajos ingresos, y es el agente que con mayor frecuencia origina la diarrea de los viajeros; se necesitan 10^6 a 10^{10} CFU para producir enfermedad.
- *E. coli enteropatógena (EPEC)*: es causa importante de diarrea en lactantes en países en desarrollo.
- *E. coli enteroinvasora (EIEC)*: es causa poco común de diarrea, ocasiona colitis inflamatoria (las heces contienen moco, sangre y células de inflamación), en un cuadro similar al causado por *Shigella* y afecta predominantemente niños y viajeros en países en desarrollo; se necesitan 10^8 a 10^{10} de CFU para causar enfermedad.
- *E. coli enteroagregada y con adherencia difusa (EAEC)*: se le describió inicialmente en niños de corta edad en países en desarrollo, pero estudios recientes indican que EAEC puede ser una causa frecuente de diarrea acuosa duradera en todos los grupos de edad en países industrializados.

Diagnóstico

Por lo regular no se necesita el diagnóstico específico, salvo cuando se sospecha el ataque por STEC/EHEC/STEAEC. Para detectar estos últimos microorganismos, los métodos para identificar toxinas de Shiga o genes de toxina son más sensibles, específicos y rápidos que las técnicas de cribado para identificar cepas de *E. coli* que no fermentan el sorbitol, seguidas de serotipificación de O157.

TRATAMIENTO INFECCIONES INTESTINALES CAUSAS POR *E. COLI*

- Consúltese el capítulo 82, en busca de más detalles. Están indicados la reposición de agua y electrolitos y evitar el uso de antibióticos en infecciones por STEC/EHEC/STEAEC (la antibioticoterapia puede aumentar la incidencia del síndrome hemolítico-urémico).

INFECCIONES POR *KLEBSIELLA*

Epidemiología

K. pneumoniae coloniza el colon de 5 a 35% de personas sanas, y desde el punto de vista médico constituye la especie de *Klebsiella* más importante. *K. oxytoca* causa preferentemente infecciones en asilos para ancianos e instituciones hospitalarias para atención a largo plazo. *K. pneumoniae* subespecie *rhinoscleromatis* causa rinoescleroma y *K. pneumoniae* subespecie *ozenae*, que ocasiona rinitis atrófica crónica, infectan a pacientes en climas tropicales.

Manifestaciones clínicas

Al igual que se observa en infecciones por otros GNB, el cuadro clínico inicial depende del sitio anatómico infectado.

- *Neumonía*: *Klebsiella* es una causa frecuente de neumonía entre personas que viven en asilos de ancianos por largo tiempo, y sujetos hospitalizados. En Asia y en Sudáfrica la neumonía extrahospitalaria causada por cepas hipervirulentas de *K. pneumoniae* es cada vez más frecuente, en especial, en pacientes jóvenes por lo demás sanos.
  - El cuadro inicial es similar al de la neumonía causada por otros GNB entéricos, y hay producción de esputo purulento y en las radiografías, infiltrados pulmonares.
  - La infección evoluciona a veces hasta llegar a la necrosis pulmonar, el derrame pleural y el empiema.
- *UTI*: *K. pneumoniae* ocasiona 1 a 2% de casos de cistitis no complicada y 5 a 17% de casos de UTI complicadas.
- *Infecciones abdominales*: *Klebsiella* origina toda una variedad de enfermedades semejantes a las que causa *E. coli,* pero con una menor frecuencia. Las variantes hipervirulentas se han convertido en una causa frecuente de abscesos hepáticos así como de peritonitis bacteriana espontánea y de abscesos esplénicos, adquiridos en forma extrahospitalaria, y que son monomicrobianos.
- *Bacteremia*: puede ocurrir por una infección primaria en cualquier sitio; las infecciones del aparato urinario y del respiratorio y el abdomen (en particular el absceso hepático) causan cada una 15 a 30% de los episodios.
- *Otras infecciones*: la celulitis por *Klebsiella* o infecciones de partes blandas muy a menudo afectan tejido desvitalizado y a hospedadores inmunodeficientes. *Klebsiella* también ocasiona endoftalmitis, sinusitis nosocomial y osteomielitis.

Diagnóstico

Las klebsiellas por lo común fermentan la lactosa, aunque no lo hacen las subespecies *rhinoscleromatis* y *ozaenae* y son indol-negativas.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *KLEBSIELLA*

- Las klebsiellas son resistentes a la ampicilina y a la ticarcilina.
  - Va en aumento la frecuencia de microorganismos que contienen ESBL (lactamasas de espectro extendido) codificadas por plásmidos, lo que ha generado un aumento en la resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, a los aminoglucósidos, tetraciclinas y TMP-SMX.
  - Cada vez se observa mayor resistencia a fluoroquinolonas, en particular en cepas que contienen ESBL.
- Es prudente iniciar el tratamiento empírico de infecciones graves o de origen asistencial por *Klebsiella*, con amikacina o carbapenémicos; sin embargo, también se observa una frecuencia cada vez mayor de cepas productoras de carbapenemasa. No hay certidumbre en cuanto al tratamiento óptimo de las cepas que generan carbapenemasa, pero a menudo se utilizan tigeciclina y las polimixinas (p. ej., colistina), con base en perfiles de susceptibilidad *in vitro* (antibioticograma). Cuando se documenta la resistencia hacia estos fármacos, con frecuencia se utiliza tratamiento combinado.

INFECCIONES POR *PROTEUS*

Epidemiología

P. mirabilis es parte de la flora normal en la mitad de personas sanas y ocasiona 50% de infecciones por *Proteus*. *P. vulgaris* y *P. penneri* se identifican principalmente en sujetos hospitalizados y en los atendidos en residencias para ancianos.

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de las infecciones por *Proteus* provienen del aparato urinario. Las especies de este microorganismo causan 1 a 2% de UTI sin complicaciones; 5% de las UTI nosocomiales y 10 a 15% de las UTI complicadas (en particular las que aparecen con el uso de sondas vesicales).

- *Proteus* producen grandes cantidades de ureasa que alcalinizan la orina y al final forman cálculos de estruvita y carbonato-apatita.
- Otros tipos de infección poco comunes incluyen neumonía, infecciones abdominales y de partes blandas y bacteremia.

Diagnóstico

En forma típica, las cepas de *Proteus* son lactosa-negativas, producen H_2S y presentan una motilidad muy activa en las placas de agar. *P. mirabilis* y *P. penneri* son indol-negativos, en tanto que *P. vulgaris* y es indol-positivo.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *PROTEUS*

- *P. mirabilis* es susceptible a casi todos los fármacos excepto tetraciclinas, nitrofurantoína, polimixinas y tigeciclina. Es cada vez más frecuente la resistencia a ampicilina, cefalosporinas de la primera generación y fluoroquinolonas.
- *P. vulgaris* y *P. penneri* son más resistentes; en promedio, 30% de *P. vulgaris* aislados tienen una β lactamasa AmpC inducible. Muestran excelente actividad los carbapenémicos, las cefalosporinas de cuarta generación, la amikacina, TMP-SMX y fosfomicina: 90 a 100% de los aislados de *Proteus* son susceptibles.

INFECCIONES CAUSADAS POR OTROS PATÓGENOS ENTÉRICOS GRAMNEGATIVOS

- *Enterobacter* (como *E. cloacae, E. aerogenes), Acinetobacter* (como *A. baumannii*), *Serratia* (como *S. marcescens*) y *Citrobacter* (como *C. freundii, C. koseri*) por lo común ocasionan infecciones de tipo nosocomial. Entre los factores de riesgo se encuentran la inmunodepresión, otras entidades coexistentes, antibioticoterapia previa y permanencia en la ICU.
- Las infecciones causada por *Morganella* (como *M. morganii*) y *Providencia* (como *P. sturatii, p. rettgeri*) se asemejan a las causadas por *Proteus* en términos epidemiológicos, de patogenia y manifestaciones clínicas, pero afectan casi exclusivamente a personas que residen en instituciones de atención a largo plazo o residencia de ancianos y en menor medida a sujetos hospitalizados.

Manifestaciones clínicas

Los microorganismos de estas categorías por lo común causan una diversidad de cuadros patológicos semejantes a los que originan otros GNB, incluidos neumonía (en particular la vinculada con el uso de ventilador); UTI (en especial la relacionada con sondas); la infección por algún dispositivo intravascular, la que ocurre en el sitio operado y las infecciones abdominales.

- Las infecciones por *Citrobacter, Morganella* y *Providencia* por lo común son causa de UTI.
- *Acinetobacter* ha ocasionado infecciones de partes blandas y huesos en soldados con lesiones bélicas y es un patógeno identificado a menudo en unidades de quemados.

TRATAMIENTO INFECCIONES CAUSADAS POR OTROS PATÓGENOS ENTÉRICOS GRAMNEGATIVOS

- La enorme resistencia a antibióticos que ofrecen los microorganismos de esta categoría dificulta en alto grado el tratamiento.
  - Muchos de tales microorganismos (como *Serratia, Providencia, Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter* y *Morganella*) tienen una β lactamasa AmpC desrepresible que origina resistencia a cefalosporinas de tercera generación, monobactámicos y en muchos casos combinaciones de inhibidores de β lactama/β lactamasa.
  - *Morganella* y *Providencia* son inherentemente resistentes a polimixinas y tigeciclina.

- Los carbapenémicos y la amikacina son los que tienen actividad más corroborable, y las cefalosporinas de cuarta generación muestran actividad a condición de que el microorganismo no exprese un ESBL. Los métodos para valorar susceptibilidad (antibioticograma) son esenciales. Algunas cepas pueden conservar la susceptibilidad solamente a la colistina y la polimixina B.

INFECCIONES POR *AEROMONAS*

A. hidrophila ocasiona >85% de las infecciones por *Aeromonas*. Este tipo de microorganismos prolifera en el agua potable y la dulce, y la tierra, y al parecer causa gastroenteritis. *Aeromonas* causa bacteremia y septicemia en lactantes y hospedadores inmunodeficientes, en particular los que tienen cáncer, enfermedad hepatobiliar, traumatismos o quemaduras. Pueden producir lesiones en la piel semejantes a la ectima gangrenosa causada por *Pseudomonas aeruginosa*. *Aeromonas* ocasiona infecciones nosocomiales vinculadas con sondas y catéteres, incisiones operatorias y uso de sanguijuelas.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *AEROMONAS*

- *Aeromonas* suele ser susceptible a las fluoroquinolonas (como ciprofloxacino en dosis de 500 mg VO c/12 h o 400 mg IV c/12 h); cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos y aminoglucósidos.
- La práctica de antibioticogramas es de máxima importancia para orientar en el tratamiento, porque *Aeromonas* puede producir diversas β lactamasas, incluidas carbapenemasas.

INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* Y MICROORGANISMOS SIMILARES

Las pseudomonas constituyen un grupo de microorganismos gramnegativos que no fermentan la lactosa. Esta categoría incluye tres géneros importantes en clínica que son *Pseudomonas, Burkholderia* y *Stenotrophomonas* que típicamente causan la enfermedad como oportunistas.

INFECCIONES POR *P. AERUGINOSA*

Microbiología

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo móvil que suele generar un pigmento verde o azuloso y puede mostrar un aspecto mucoso (en particular común en microorganismos aislados de individuos con fibrosis quística). *P. aeruginosa* difiere de GNB entéricos en que muestra una reacción positiva a la prueba de oxidasa y no fermenta la lactosa.

Epidemiología

P. aeruginosa prolifera en innumerables entornos húmedos (como en la tierra, el agua de la llave y en mesas de hospitales), razón por la cual las personas se encuentran sistemáticamente en contacto con ésta. Entre los factores que predisponen a la infección por *P. aeruginosa* están transgresión de las barreras cutáneas o mucosas (como las causadas por quemaduras o traumatismos); inmunodepresión (como la originada en neutropenia, sida o diabetes), o perturbación de la flora bacteriana normal (como la que depende del uso de antibióticos de amplio espectro).

- *P. aeruginosa* dejó de ser una causa importante de bacteremia letal en personas con neutropenia o quemaduras.
- La bacteremia por *P. aeruginosa* es frecuente más bien en pacientes atendidos en la ICU.

Manifestaciones clínicas

P. aeruginosa infecta prácticamente cualquier sitio del organismo, pero muestra una predilección neta por los pulmones.

- *Neumonía:* se considera que *P. aeruginosa* es causa importante de neumonía por el uso de ventilador, aunque puede ser difícil diferenciar entre la colonización y la infección verdadera.

– Desde el punto de vista clínico, muchos pacientes tienen un infiltrado de evolución lenta, aunque en algunos casos puede ser rápida. Los infiltrados pueden presentar necrosis.
– No se sabe si alguna técnica penetrante (como el lavado broncoalveolar, o la obtención de muestras de la zona distal de vías respiratorias con un escobillón protegido), es mejor que la aspiración traqueal, para obtener material para cultivo.
– La infección crónica de vías respiratorias por *P. aeruginosa* se vincula con cuadros ocultos o predisponentes (como fibrosis quística o bronquiectasias).

- *Bacteremia*: en términos generales el cuadro inicial de la bacteremia por *P. aeruginosa* se asemeja al de cualquier infección, aunque puede ser más grave con tasas de mortalidad entre 28 a 44%.
  – Las lesiones cutáneas patognomónicas (*ectima gangrenosa*) que en el comienzo son maculopápulas rojizas y dolorosas, más tarde se tornan negras y necróticas y pueden surgir en individuos con neutropenia extraordinaria o con infección por VIH.
  – Las infecciones endovasculares afectan más bien a usuarios de drogas IV y personas con prótesis valvulares.
- *Infecciones de huesos y articulaciones: P. aeruginosa* es una causa poco común de infecciones de huesos y articulaciones.
  – Entre los factores de riesgo de que surjan tales infecciones están el uso de fármacos inyectables (como en el caso de las infecciones de la articulación esternoclavicular y la osteomielitis vertebral) y de UTI en el anciano (relacionadas con osteomielitis vertebral).
  – La osteomielitis por *Pseudomonas* de los pies muy a menudo es consecuencia de pinchazos a través de la suela de sandalias o calzado de suela blanda, y afecta muy a menudo a los niños.
- *Infecciones del SNC:* las causadas por *P. aeruginosa* son relativamente raras y casi siempre surgen después de algún método operatorio o traumatismo craneoencefálico.
- *Infecciones oculares*: se observan a veces queratitis y úlceras corneales que por lo común son resultado de traumatismo o lesión superficial por lentes de contacto. Dichas infecciones son entidades de evolución rápida que exigen la intervención terapéutica inmediata. La endoftalmitis por *P. aeruginosa* que es consecuencia de bacteremia es una enfermedad fulminante que se caracteriza por dolor intenso, quemosis, disminución de la agudeza visual, uveítis anterior, afectación del vítreo y panoftalmitis.
- *Infecciones del oído*: además de las formas leves de la otitis externa aguda en los nadadores, las infecciones óticas por *Pseudomonas* pueden ocasionar otitis externa maligna, infección letal cuyo cuadro inicial es de otalgia intensa e hipoacusia.
  – Las personas pueden mostrar parálisis de pares craneales y trombosis del seno cavernoso venoso.
  – Casi todas las infecciones del oído causadas por *P. aeruginosa* aparecen en ancianos diabéticos.
- *Infecciones de* vías urinarias *(UTI*): tales infecciones causadas por *P. aeruginosa* suelen ser consecuencia de algún cuerpo extraño presente en las vías mencionadas, obstrucción del aparato genitourinario, instrumentación o cirugía de tal aparato.
- *Infecciones de piel y partes blandas: P. aeruginosa* causa diversas dermatitis que incluyen piodermia gangrenosa en sujetos neutropénicos, foliculitis, y otras lesiones papulares o vesiculosas. Los brotes múltiples se han vinculado con el uso de remolinos, estaciones termales y albercas.
- *Infecciones en personas con fiebre y neutropenia: P. aeruginosa* siempre es el microorganismo por erradicar en el tratamiento empírico de estos pacientes, ante el hecho de que en lo pasado hubo cifras grandes de infección y en la actualidad hay cifras altas de mortalidad por dicho patógeno.
- *Infecciones en pacientes con sida:* las infecciones por *P. aeruginosa* en personas con sida pueden ser letales pese a que el cuadro inicial no sea en particular grave.
  – La neumonía es el tipo más común de infección y con enorme frecuencia es de tipo cavitado.
  – Desde el uso de antirretrovirales, la incidencia de la infección por *P. aeruginosa* ha disminuido entre los pacientes con sida, pero aún ocurre.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *P. AERUGINOSA*

- Consúltese el **cuadro 90-1** para conocer opciones y dosis de antibióticos.
- Algunos estudios observacionales señalan que tiene la misma eficacia un solo fármaco β lactámico "moderno" contra pseudomonas, al cual éstas sean sensibles, que una

CUADRO 90-1 Antibioticoterapia contra infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y especies similares

Infección	Antibióticos y dosis	Otras consideraciones
Bacteremia		
Hospedador no neutropénico	Monoterapia: Ceftazidima (2 g c/8 h IV), *o* cefepima (2 g c/12 h IV) Combinaciones: Piperacilina/tazobactama (3.375 g c/4 h IV) *o* imipenem (500 mg c/6 h IV) *o* meropenem (1 g c/8 h IV) *o* doripenem (500 mg c/8 h IV) ***y además*** Amikacina (7.5 mg/kg c/12 h *o* 15 mg/kg c/24 h IV)	Agregar un aminoglucósido para pacientes en estado de choque o que están en regiones u hospitales en que son altos los índices de resistencia a los lactámicos β primarios. En vez de la amikacina se puede utilizar tobramicina (si lo permite la susceptibilidad). El tratamiento dura como mínimo dos semanas para pacientes no neutropénicos. Los pacientes neutropénicos deben tratarse hasta que ya no lo sean.
Hospedador neutropénico	Cefepima (2 g c/8 h IV) o cualquiera de los fármacos incluidos en el párrafo anterior (excepto doripenem), en las dosis antes señaladas.	
Endocarditis	Regímenes de antibióticos iguales a los que se utilizan con la bacteremia por seis a ocho semanas	Es frecuente la resistencia durante el tratamiento. En caso de recidiva se necesitará cirugía.
Neumonía	Los fármacos y las dosis son los mismos que se usan en la bacteremia, excepto que los carbapenémicos disponibles no deben ser los únicos fármacos primarios, ante los altos índices de resistencia durante el tratamiento	Las guías de IDSA recomiendan añadir un aminoglucósido o ciprofloxacino. La duración del tratamiento es de 10-14 días.
Infección de huesos, otitis externa maligna	La cefepima o la ceftazidima se usan en las mismas dosis que se utilizan en la bacteremia; los aminoglucósidos no constituyen un componente necesario del tratamiento; cabe administrar ciprofloxacino (500 a 750 mg c/12 h VO)	La duración del tratamiento varía con el fármaco usado (p. ej., 6 semanas en el caso de un lactámico β; como mínimo 90 días de tratamiento con fármacos orales, excepto en osteomielitis después de punciones, situación en la cual el tratamiento debe durar 2-4 semanas).
Infección de SNC	Ceftazidima o cefepima (2 g c/8 h IV) o meropenem (1 g c/8 h IV)	Los abscesos u otras infecciones en espacios cerrados necesitan a veces de drenaje. El tratamiento dura ≥2 semanas.
Infecciones oculares		
Queratitis/úlcera	Tratamiento tópico con gotas oftálmicas de tobramicina/ciprofloxacino/levofloxacino	Utilizar fármacos con potencia máxima o productos compuestos preparados en la farmacia. El tratamiento debe administrarse por 2 semanas o hasta que las lesiones oculares se resuelvan, lo que resulte más breve.

(*continúa*)

CUADRO 90-1 Antibioticoterapia contra infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y especies similares (*Continuación*)

Infección	Antibióticos y dosis	Otras consideraciones
Endoftalmitis	Ceftazidima o cefepima al igual que se usan en infección de SNC *y **además*** Tratamiento tópico	
Infección de vías urinarias	Ciprofloxacino (500 mg c/12 h VO) *o* levofloxacino (750 mg c/24 h) *o* cualquier aminoglucósido (la dosis total diaria se administra una vez al día)	Pueden surgir recidivas en caso de haber obstrucción o un cuerpo extraño. La duración del tratamiento para UTI complicado es de siete a 10 días (y hasta 2 semanas para pielonefritis).
Infección por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos	Colistina (100 mg c/12 h IV) por el lapso más breve posible para obtener una respuesta clínica	Las dosis usadas han variado. Se necesita ajustarlas en caso de insuficiencia renal. Si hay neumonía se puede agregar colistina inhalada (100 mg c/12 h).
Infección por *Stenotrophomonas maltophilia*	TMP-SMX (1600/320 mg c/12 h IV) *más* Ticarcilina/clavulanato (3.1 g c/4 h IV) por 14 días	Cada vez es más frecuente la resistencia a todos los fármacos. En vez de los fármacos mencionados se puede utilizar levofloxacino o tigeciclina, pero es escasa la experiencia clínica publica con estos agentes.
Infección por *Burkholderia cepacia*	Meropenem (1 g c/8 h IV) *o* TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV) durante 14 días	Cada vez es más frecuente la resistencia a los dos fármacos. Es importante no utilizarlos en combinación, ante su posible antagonismo.
Melioidosis, muermo	Ceftazidima (2 g c/6 h) *o* meropenem (1 g c/8 h) o imipenem (500 mg c/6 h) durante 2 semanas ***seguidos de*** TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h VO) durante 3 meses	

Abreviaturas: IDSA, Sociedad de América para Enfermedades Infecciosas; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; SNC, sistema nervioso central.

combinación de fármacos. Sin embargo, si en el entorno local la susceptibilidad a fármacos de primera línea es <80%, se inicia el tratamiento empírico combinado, hasta que se cuente con datos de susceptibilidad específicos de los microorganismos.

INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS AFINES A *PSEUDOMONAS* SPP.

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia es un patógeno oportunista. Muchas de las infecciones surgen en el marco de la administración previa de antimicrobianos de amplio espectro que erradicó la flora normal en pacientes con deficiencia inmunitaria.

- *S. maltophilia* causa neumonía, en particular la que depende del uso de ventiladores, con bacteremia o sin ella.
- Se ha descrito infección de un catéter en vena central (muy a menudo en cancerosos) y ectima gangrenosa en sujetos neutropénicos.

Burkholderia cepacia

Este microorganismo coloniza las vías respiratorias durante la administración de antimicrobianos de amplio espectro y es causa de neumonía por uso de ventilador, infección por sondas o catéteres e infección de heridas.

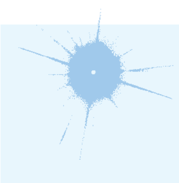
- *B. cepacia* se ha identificado como un patógeno nosocomial resistente a antibióticos en personas atendidas en la ICU.
- *B. cepacia* puede ocasionar un síndrome de dificultad respiratoria y septicemia de evolución rápida y letal (el "síndrome por cepacia") en sujetos con fibrosis quística.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *B. MALTOPHILIA* Y *B. CEPACIA*

- La resistencia intrínseca a muchos antibióticos es un elemento que obstaculiza el tratamiento. Véase el cuadro 90-1 para conocer algunos regímenes con antibióticos recomendados.

Microorganismos diversos

La melioidosis es endémica en el sureste asiático y es causada por *B. pseudomallei*. El muermo se produce por el contacto muy cercano con caballos y otros equinos y es causado por *B. mallei*. Tales enfermedades al inicio se manifiestan por cuadros pulmonares o extrapulmonares supurados, agudos o crónicos o en la forma de septicemia aguda.



Para una revisión más detallada, véase Barlam TF, Kasper DL: Infecciones por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas, cap. 183e; Russo TA, Johnson JR: Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos, cap. 186, p. 1025; Paterson DL, Peleg AY: Infecciones por *Acinetobacter*, cap. 187, p. 1036; Ramphal R: Infecciones por *Pseudomonas* y microorganismos relacionados, cap. 189, p. 1042, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

91 Infecciones causadas por diversos bacilos gramnegativos

BRUCELOSIS

Microbiología

Las brucelas son bacilos no móviles, no esporulados ni encapsulados, gramnegativos y pequeños, o cocobacilos, que persisten dentro de las células. El género *Brucella* incluye cuatro especies prin-

cipales de importancia clínica: *B. melitensis* (los humanos se contagian de ellos, de cabras, corderos y camellos); *B. suis* (de cerdos), *B. abortus* (de ganado bovino o búfalos) y *B. canis* (de perros).

Epidemiología

La brucelosis se transmite por consumo, inhalación o exposición de mucosas o vía percutánea; la enfermedad de los humanos por lo común proviene de exposición a animales infectados o sus productos en un entorno ocupacional (como trabajar en rastros o labores agrícolas), o domésticos (como el consumo de alimentos contaminados y en particular lácteos). Se desconoce la prevalencia global de la brucelosis, y ello se debe a dificultades en el diagnóstico e inadecuación de los sistemas de notificación.

Manifestaciones clínicas

Sea cual sea la especie infectante específica, el cuadro clínico de la brucelosis aparece inicialmente con tres perfiles: una enfermedad febril similar a la fiebre tifoidea, pero menos intensa; fiebre y monoartritis aguda típicamente en las articulaciones de la cadera o rodillas en un niño de corta edad (artritis séptica); o fiebre duradera, malestar profundo o dorsalgia o lumbalgia en varones ancianos (osteomielitis vertebral).

- Después del periodo de incubación de una semana o varios meses surgen fiebre ondulante; diaforesis; apatía; fatiga y anorexia cada vez más intensas, así como manifestaciones inespecíficas como cefalea, mialgias y escalofríos.
- La infección por *Brucella* causa linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, epididimoorquitis, afectación neurológica y abscesos focales.
- Ante la persistencia de la fiebre y la semejanza de los síntomas, la entidad más importante en el diagnóstico diferencial es la tuberculosis (**cuadro 91-1**).

Diagnóstico

Es importante alertar al personal del laboratorio sobre la posibilidad de que exista tal entidad patológica, para asegurar que se cumplen precauciones que eviten la exposición ocupacional.

- El microorganismo se identifica en 50 a 70% de los casos en cultivo. Los cultivos que utilizan los sistemas BACTEC por lo común adquieren positividad en cuestión de siete a 10 días y se les califica de negativos a las tres semanas.
- El análisis por PCR de muestras de sangre o tejido es más sensible, rápido y seguro que el cultivo.

CUADRO 91-1 Diferenciación entre brucelosis y tuberculosis con base en las imágenes radiológicas de la columna

	Brucelosis	Tuberculosis
Sitio	Zona lumbar y otras	Zona dorsolumbar
Vértebras	Múltiple o contigua	Contigua
Discitis	Aparición tardía	Aparición temprana
Cuerpo	Intacto hasta fecha ulterior	Desde fase temprana pierde su morfología
Compresión de conductos	Rara	Común
Epifisitis	Anterosuperior (signo de Pom)	General: regiones superior e inferior del disco, central y subperióstica
Osteofitos	Anterolaterales (pico de loro)	Poco común
Deformidad	Pocas veces hay compresión cuneiforme	Compresión cuneiforme anterior, giba
Recuperación	Esclerosis, todo el cuerpo	Variable
Absceso paravertebral	Pequeños y localizados	Pérdida común y circunscrita, apófisis transversas
Absceso del psoas	Raro	Más probable

- Las mediciones de los títulos de aglutinación respecto a IgM son positivos desde los comienzos de la infección. Títulos únicos ≥1:160 y ≥1:320 confirman el diagnóstico en áreas no endémicas y endémicas, respectivamente.

TRATAMIENTO BRUCELOSIS

- El régimen recomendado incluye estreptomicina en dosis de 0.75-1 g/d IM (o gentamicina en dosis de 5-6 mg/kg diariamente) por 14 a 21 días, para seguir con doxiciclina a razón de 100 mg c/12 h durante seis semanas.
  - Otro régimen comprende rifampicina (600 a 900 mg/día) con la adición de doxiciclina (100 mg c/12 h) por seis semanas (constituye la recomendación actual de OMS).
  - En caso de enfermedad neurológica intensa se necesitan tres a seis meses de tratamiento, como mínimo, con el régimen estándar, al que se agrega ceftriaxona.
  - En el caso de endocarditis se necesitan cuatro fármacos (un aminoglucósido, rifampicina, una tetraciclina y ceftriaxona o una fluoroquinolona) por al menos seis semanas.
  - Las tasas de recidiva varían de 5 a >20% y dependen del régimen con antibiótico específico utilizado y es importante vigilar a los pacientes durante dos años, como mínimo.

TULAREMIA

Microbiología y epidemiología

La tularemia es la única enfermedad causada por *Francisella tularensis*, un bacilo aeróbico gramnegativo pequeño y que puede ser un agente que se use para actos de bioterrorismo.

- La infección en humanos se produce al interactuar con insectos picadores o hematófagos (en particular garrapatas y tábanos en la primavera y el verano); con animales salvajes y domésticos (conejos y ardillas salvajes) o con el entorno.
  - El microorganismo penetra en la piel o las mucosas a través de mordeduras o excoriaciones insignificantes y se adquiere por inhalación o consumo.
  - Bastan 10 microorganismos para causar infección si se inyectan en la piel o se inhalan; se requieren $>10^8$ microorganismos para producir la infección por la vía oral.
- Más de la mitad de los casos en Estados Unidos aparecen en los estados de Arkansas, Oklahoma, Dakota del Sur y Missouri.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de dos a 10 días la tularemia suele comenzar en forma aguda con fiebre, escalofríos, cefalea y mialgias. Las formas *ulceroganglionar/ganglionar* de la tularemia afectan a 75 a 85% de los pacientes, pero también pueden surgir otros síndromes que incluyan manifestaciones sistémicas.

- *Tularemia ulceroganglionar/ganglionar*. El signo característico de la tularemia ulceroganglionar es una úlcera que no cicatriza, eritematosa e indurada que dura una a tres semanas, inicia en la forma de una lesión pruriginosa o muy sensible, se ulcera, genera bordes perfectamente demarcados con salida de un exudado amarillento, y que termina por mostrar una base oscura.
  - En adultos la forma más común es la linfadenopatía inguinal/femoral; los ganglios se tornan fluctuantes y drenan de manera espontánea.
  - En la tularemia ganglionar (5 a 10% de los casos) no se identifica lesión cutánea primaria.
- *Tularemia oculoganglionar*: en 1% de los pacientes la infección de la conjuntiva (comúnmente por contacto con dedos contaminados) causa conjuntivitis purulenta con linfadenopatía regional y dolor debilitante. La tularemia se diferencia de otras enfermedades por presentar linfadenopatía preauricular dolorosa.
- *Tularemia orofaríngea y de tubo digestivo*: infección que se adquiere por inoculación por la boca (por medio de alimentos o dedos contaminados) asume inicialmente la forma de faringitis y adenopatía cervical, úlceras intestinales, linfadenopatía mesentérica, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

- *Tularemia pulmonar*: la infección se adquiere por inhalación o por propagación hematógena a partir de la tularemia ulceroganglionar o tifoídica. El cuadro inicial incluye signos y síntomas similares a los de la neumonía de otras causas (como tos no productiva, disnea, dolor pleurítico, y en las radiografías, infiltrados irregulares o lobares en ambos pulmones o lesiones cavitadas).
- *Tularemia tifoídica*: la enfermedad depende de la inoculación faríngea o del tubo digestivo, o de enfermedad bacteriémica, y consiste en fiebre y signos de septicemia por lo común sin lesiones cutáneas ni linfadenopatía. La forma que se expone es el resultado de la acción de un gran inóculo o de un trastorno preexistente de gran actividad patológica.

Diagnóstico

El diagnóstico de tularemia suele ser confirmado por estudios serológicos, a pesar de que 30% de las personas infectadas tiene resultados negativos, durante tres semanas en tales medios de investigación.

- Los cultivos adquieren positividad sólo en 10% de los casos y los microorganismos de tales cultivos imponen un grave riesgo al personal del laboratorio.
- Se ha utilizado la reacción en cadena de polimerasa para detectar el DNA de *F. tularensis* en muestras clínicas, más bien en la enfermedad ulceroganglionar.

TRATAMIENTO TULAREMIA

- Se considera que la gentamicina (2.5 mg/kg IV c/12 h por siete a 10 días) es el fármaco más indicado; las personas que muestran declinación de la fiebre en término de las primeras 48 a 72 h de tratamiento pueden seguir un ciclo de cinco a siete días.
  - La estreptomicina (1 g IM c/12 h por 10 días), también es eficaz, pero no lo es la tobramicina.
  - Otro fármaco útil es la doxiciclina, pero es necesario administrarlo por al menos 14 días, porque sólo tiene acción bacteriostática contra *F. tularensis*.
  - La cicatrización de las lesiones cutáneas y ganglios linfáticos puede tardar una a dos semanas. A veces hay supuración tardía de los ganglios, con expulsión de tejido necrótico estéril.

PESTE

Epidemiología

Yersinia pestis causa la peste, una zoonosis sistémica que afecta predominantemente roedores pequeños en áreas rurales de África (continente en que se manifiestan 80% de todos los casos a nivel mundial), Asia y el Continente Americano. Conforme la población de roedores muere por la enfermedad, las pulgas (el artrópodo vector) buscan un nuevo hospedador y transmiten la bacteria a los humanos.

- Además de las picaduras de pulgas, las infecciones en humanos pueden provenir de contacto directo con tejidos infectados o gotitas que cursan por el aire. Ante esta última posibilidad, *Y. pestis* se ha transformado en un posible agente que se use en actos de bioterrorismo.
- En Estados Unidos surge una mediana de siete casos al año y la mayor parte de ellos cerca de las "cuatro esquinas" (la zona de unión de los estados de Nuevo México, Arizona, Colorado y Utah) y más al oeste en California, la zona sur de Oregon y occidente de Nevada.

Manifestaciones clínicas

A nivel mundial la peste bubónica explica 80 a 95% de todos los casos de la enfermedad, en tanto que la peste septicémica primaria abarca 10 a 20% de los casos, y la peste pulmonar primaria sólo un corto número de ellos.

- *Peste bubónica*: después de un periodo de incubación de dos a seis días, la peste bubónica comienza en forma repentina y se caracteriza por fiebre (>38°C), malestar general, mialgias, mareos y dolor cada vez más intenso, por la linfadenitis progresiva en ganglios regionales cerca de la picadura de la pulga u otro sitio de inoculación.
  - Los ganglios linfáticos dolorosos al tacto e hinchados (bubas) tienen una consistencia fluctuante, con un centro duro cuando se les palpa.

- Con el tratamiento la fiebre muestra resolución en término de dos a cinco días y sin él la infección se disemina y ocasiona trastornos graves (peste neumónica secundaria, meningitis).

- *Peste septicémica primaria*: el cuadro inicial incluye la septicemia por gramnegativos que no es antecedida de linfadenopatía. Las personas >40 años de edad están expuestas a mayor riesgo, aunque esta forma de la enfermedad puede afectar a cualquier grupo de edad. La diabetes y la hemocromatosis también constituyen factores de riesgo.
- *Peste neumónica*: después de un lapso breve de incubación de unas horas a tres días, surgen en forma repentina fiebre, signos y síntomas inespecíficos (como cefalea, mialgias, vómito) y manifestaciones de vías respiratorias (como tos, dolor torácico y producción de esputo con hemoptisis).
  - Al inicio, la neumonitis es segmentaria y evoluciona hasta la forma de neumonía lobar, y al final afecta ambos pulmones.
  - El índice de mortalidad se acerca a 100% si no se trata y sigue siendo >50% con el tratamiento eficaz.

Diagnóstico

La OMS recomienda que se establezca un diagnóstico provisional inicial seguido de confirmación en un laboratorio especializado.

- Las muestras adecuadas para diagnosticar las formas bubónica, neumónica y septicémica de la peste son el material de aspiración de una buba (después de la inyección de 1 ml de solución salina normal), líquido de lavado broncoalveolar o esputo, y sangre, respectivamente. Por medio de las técnicas de Gram, Wayson o Wright-Giemsa de tinción de tales muestras se pueden identificar los bacilos gramnegativos bipolares.
- Ante el peligro potencial que enfrentan trabajadores de laboratorio, el cultivo en busca de *Y. pestis* se realiza sólo en laboratorios especializados que usan inmunofluorescencia directa, PCR y lisis específica por bacteriófagos o estas dos últimas técnicas juntas, como método confirmatorio para identificación. La temperatura óptima para la proliferación es de 25 a 29°C.
- En caso de que otros métodos diagnósticos no arrojen resultados positivos se emprenderá el diagnóstico serológico.

TRATAMIENTO PESTE

- Los fármacos más indicados son estreptomicina (1 g IM c/12 h) o gentamicina (5 mg/kg IV c/24 h). Otros fármacos por utilizar son doxiciclina (200 mg/día VO/IV en una o dos dosis) y cloranfenicol (12.5 mg/kg VO/IV c/6 h).
- En el caso de pacientes hospitalizados por peste neumónica o en otros en quienes se sospecha la enfermedad, se instituyen las precauciones de tipo respiratorio respecto a gotitas que viajan en el aire, hasta que se haya realizado el tratamiento por al menos 48 h.
- Se recomienda la profilaxia antimicrobiana después de exposición, por alrededor de siete días, ocurrido el contacto dentro del núcleo familiar, en un hospital u otro sitio cercano (<2 m) con personas con peste neumónica no tratada. Los fármacos eficaces para la profilaxia son doxiciclina (200 mg/día VO/IV en una o dos dosis), levofloxacina (500 mg VO c/24 h), ciprofloxacino (500 mg VO c/12 h) o TMP-SMX (320 mg del componente de trimetoprima VO c/12 h).

INFECCIONES POR *BARTONELLA*

- Las especies de *Bartonella* son bacterias gramnegativas intracelulares facultativas con especificidad nutricional que originan muy diversos síndromes infecciosos en humanos.
- Casi todas las especies de este género se han adaptado de forma satisfactoria para sobrevivir en animales domésticos o salvajes específicos y crear así un reservorio para infectar humanos. Las excepciones son *B. bacilliformis* y *B. quintana*, que no son zoonóticos.
- El cuadro inicial suele depender de la especie infectante de *Bartonella* y del estado inmunitario de la persona infectada.
- El tratamiento de síndromes causados por *Bartonella* se resume en el cuadro 91-2.

CUADRO 91-2 Antibioticoterapia para enfermedades causadas por *Bartonella* sp. en adultos

Enfermedad	Antibioticoterapia
Linforreticulosis benigna típica (CSD)	No está indicado de forma sistemática; en personas con linfadenopatía extensa considerar el uso de azitromicina (500 mg VO en el día 1 para seguir con 250 VO diario por 4 días)
Retinitis por CSD	Doxiciclina (100 mg VO c/12 h) *y además* rifampicina (300 mg VO c/12 h) por 4-6 semanas
Otras manifestaciones atípicas de CSD[a]	Igual que en la retinitis y se individualiza la duración del tratamiento
Fiebre quintana o bacteriemia crónica por *B. quintana*	Gentamicina (3 mg/kg IV diario por 14 días) *a la que se agrega* doxiciclina (200 mg VO diario o 100 mg VO c/12 h por 6 semanas)
Endocarditis sospechada por *Bartonella*	Gentamicina[b] (1 mg/kg IV cada 8 h por ≥14 días) *y además* doxiciclina (100 mg VO/IV c/12 h durante seis semanas[c]) *y además* ceftriaxona (2 g IV diariamente por 6 semanas)
Endocarditis confirmada por *Bartonella*	Igual que el tratamiento en la sospecha de endocarditis por *Bartonella*, *menos* la ceftriaxona
Angiomatosis bacilar	Eritromicina[d] (500 mg VO c/6 h por tres meses) *o* Doxiciclina (100 mg VO c/12 h por tres meses)
Peliosis bacilar	Eritromicina[d] (500 mg VO c/6 h por cuatro meses) *o* Doxiciclina (100 mg VO c/12 h por cuatro meses)
Bartonelosis (enfermedad de Carrión)	
Fiebre de Oroya	Cloranfenicol (500 mg VO/IV c/6 h por 14 días) *al que se agrega* otro antibiótico (se prefiere un β lactámico) *o* Ciprofloxacino (500 mg VO c/12 h por 10 días)
Verruga peruana	Rifampicina (10 mg/kg VO diariamente hasta un máximo de 600 mg/día durante 14 días) *o* Estreptomicina (15-20 mg/kg IM diariamente durante 10 días)

[a] No se cuenta con datos de la eficacia terapéutica contra encefalitis y CSD hepatoesplénico. Es razonable usar el tratamiento semejante al que se hace contra la retinitis.
[b] Algunos expertos recomiendan la gentamicina en dosis de 3 mg/kg IV diariamente. Si está contraindicada, cabe agregar rifampicina (300 mg VO c/12 h) a la doxiciclina en caso de endocarditis corroborada por *Bartonella*.
[c] Algunos expertos recomiendan el tratamiento extendido con doxiciclina oral por 3-6 meses.
[d] Es probable que otros macrólidos sean eficaces y pueda sustituirse por ellos a la eritromicina o la doxiciclina.
Abreviaturas: VO, vía oral; IV, vía intravenosa ; IM, vía intramuscular.
Fuente: Las recomendaciones se modificaron a partir de las de Rolain JM *et al*.: *Antimicrob Agents Chemother* 48:1921, 2004.

LINFORRETICULOSIS BENIGNA (ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO, CSD)

Microbiología y epidemiología

B. henselae es el principal agente etiológico de la linforreticulosis, llamada también enfermedad por arañazo de gato (CSD), aunque también pudieran participar otras especies de *Bartonella*. De manera congruente con el nombre común, la fuente primaria de infección es el contacto (por arañazo, mordedura o lamedura) con gatos aparentemente sanos, y en particular gatos pequeños. Los adultos son infectados casi con la misma frecuencia que los niños. En Estados Unidos, la incidencia calculada es de unos 10 casos por 100 000 personas.

Manifestaciones clínicas

De las personas con CSD, 85 a 90% presenta la enfermedad típica que consiste en una lesión localizada (pápula, vesícula o nódulo) en el sitio de inoculación, y ≥1-3 semanas después del contacto con el gato, linfadenopatía regional dolorosa.

- Los ganglios axilares y epitrocleares son los afectados con mayor frecuencia y supuran en 10 a 15% de los casos.
- En casi la mitad de los pacientes aparecen febrícula, malestar general y anorexia.
- La enfermedad atípica comprende manifestaciones extraganglionares (como fiebre de origen desconocido, manifestaciones oftalmológicas, afectación neurológica y osteomielitis).
- En pacientes con buena función inmunitaria la enfermedad muestra resolución espontánea sin tratamiento, aunque para tal fin se necesitan semanas o meses.

Diagnóstico

A menudo se utilizan métodos serológicos, pero su sensibilidad y especificidad son variables. Hay que destacar que en cuestión de semanas se produce seroconversión. Las especies de *Bartonella* son difíciles de cultivar, pero el análisis por medio de PCR de tejido de ganglio linfático, pus o la lesión de inoculación primaria, es muy sensible y específico.

ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS

La angiomatosis bacilar es causada por *B. henselae* y *B. quintana* en tanto que la peliosis es causada solamente por la primera especie. Las dos enfermedades aparecen más a menudo en personas infectadas con VIH con un número de linfocitos T CD4+ <100/μL.

- Las personas con angiomatosis bacilar tienen como cuadro inicial una o más lesiones cutáneas indoloras, que pueden ser de color bronceado, rojo o violeta. También aparecen masas subcutáneas o nódulos, placas ulceradas y verrugas. *B. quintana* se acompaña también de lesiones líticas en huesos, predominantemente huesos largos.
- La peliosis es un trastorno angioproliferativo que se caracteriza por estructuras quísticas llenas de sangre que aparecen de manera predominante en el hígado, pero también en el bazo y en ganglios linfáticos. En estudios imagenológicos por lo común se identifican áreas hipodensas en dicha víscera.
- Las dos enfermedades se diagnostican por medios histológicos. Los cultivos de sangre pueden ser positivos.

FIEBRE QUINTANA

- Es causada por *B. quintana* propagada por los piojos del cuerpo humano, en su único reservorio animal que son los humanos.
- La enfermedad, cuya frecuencia es mucho menor de la que tenía en las trincheras de la Primera Guerra Mundial, afecta más bien a personas sin hogar.
- Después de un periodo usual de incubación de 15 a 25 días, el cuadro clínico varía clásicamente desde una fiebre poco intensa hasta una enfermedad recurrente o prolongada y debilitante. La fiebre suele ser periódica, separada por episodios de cuatro a cinco días y periodos afebriles de casi cinco días.
- Para el diagnóstico se necesita identificación de *B. quintana* en cultivos de sangre.
- Sin tratamiento la enfermedad dura cuatro a seis semanas y rara vez causa la muerte.

ENDOCARDITIS POR *BARTONELLA*

Bartonella sp. (de manera típica *B. quintana* o *B. henselae*) son causa importante de endocarditis con negatividad en cultivo. Las manifestaciones de la enfermedad son similares a las de la endocarditis subaguda de cualquier causa (cap. 80). Incluso si se incuba por periodos duraderos (hasta seis semanas), sólo en 25% de los casos, en promedio, hay positividad de los cultivos de sangre. Los estudios serológicos o PCR en busca de *Bartonella* en tejido de válvulas cardiacas permiten corroborar el diagnóstico en personas cuyos cultivos de sangre fueron negativos.

BARTONELOSIS (ENFERMEDAD DE CARRIÓN, FIEBRE OROYA Y VERRUGA PERUANA)

La bartonelosis es una enfermedad bifásica causada por *B. bacilliformis* transmitida por un flebótomo vector que vive en los valles andinos de Perú, Ecuador y Colombia.

- La *fiebre de Oroya* es la forma sistémica, bacteriémica inicial y la llamada *verruga peruana* es el cuadro eruptivo de comienzo tardío.
- La fiebre de Oroya puede manifestarse inicialmente por un cuadro febril bacteriémico inespecífico sin anemia o en la forma de una anemia hemolítica aguda y grave con hepatomegalia e ictericia de inicio rápido.
  - En la verruga peruana, aparecen lesiones vasculares cutáneas similares a hemangiomas de diversos tamaños, semanas o meses después de la enfermedad sistémica, o sin el antecedente sugerente previo. Las lesiones persisten incluso meses o un año.
- En la enfermedad sistémica en las extensiones de sangre teñidas con colorante Giemsa se identifican los bacilos típicos intraeritrocíticos, y los cultivos de sangre y médula ósea son positivos. Pueden ser útiles los estudios serológicos. Se necesita a veces biopsia para confirmar el diagnóstico de verruga peruana.



Para una revisión más detallada, véase Beeching NJ, Corbel MJ: Brucellosis, cap. 194e; Jacobs RF, Schutze GE: Tularemia, cap. 195, p. 1066; Prentice MB: Peste y otras yersiniosis, cap. 196, p. 1070; y Giladi M, Ephros M: Bartonelosis, incluida la enfermedad por arañazo de gato, cap. 197, p. 1078, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed.

92 Infecciones por anaerobios

DEFINICIONES

- *Bacterias anaerobias*: necesitan una menor tensión de oxígeno para proliferar; no crecen en la superficie de medios sólidos con 10% de CO_2 en el aire.
- *Bacteria microaerófilas*: proliferan en una atmósfera que tenga 10% de CO_2 en el aire o en un medio anerobio o aerobio, pero lo hacen mejor si existe sólo una pequeña cantidad de oxígeno atmosférico.
- *Bacterias facultativas*: proliferan en presencia o ausencia de oxígeno.

TÉTANOS

Microbiología, epidemiología y patogenia

El tétanos se caracteriza por intensificación del tono muscular y por espasmos causados por tetanoespasmina ("toxina tetánica"), producida por *Clostridium tetani*.

- *C. tetani* es un bacilo grampositivo anaerobio, formador de esporas, distribuido muy extensamente en la tierra y cuyas esporas son resistentes en grado sumo.
- A nivel mundial, el tétanos es una enfermedad poco común. Entre 2001 y 2008 sólo se reportaron 231 casos. La mayoría de los casos ocurrió en personas no inmunizadas o con esquemas de vacunación incompletos.
- Después de que las esporas contaminan las heridas (en forma típica las causadas por punción o pinchazo o en el caso de recién nacidos, el muñón umbilical) y llegan a un entorno anaerobio idóneo (como el tejido desvitalizado), los microorganismos proliferan y liberan la toxina.

 – La toxina bloquea la liberación de neurotransmisores inhibidores (glicina y ácido –aminobutírico-γ) en las terminaciones presinápticas, y surge así rigidez al aumentar la velocidad de desencadenamiento de impulsos (en reposo) de las motoneuronas α.
 – La toxina en dosis inclusive de 2.5 ng/kg puede ser letal.

Manifestaciones clínicas

C. tetani por lo común causa una enfermedad local leve circunscrita a los músculos cercanos a la herida u otra más generalizada y grave (como la enfermedad neonatal).

- Si hay afectación de pares craneales en el caso del tétanos cefálico localizado, la persona puede mostrar broncoaspiración o presentar obstrucción de vías respiratorias por espasmo de músculos de la faringe o la laringe; dicha situación conlleva mal pronóstico.
- Los primeros síntomas del tétanos generalizado suelen incluir trismo, dolor y rigidez musculares, dorsalgia y dificultad para la deglución. Al evolucionar la enfermedad surgen espasmos musculares dolorosos que a veces tienen la intensidad suficiente para ocasionar fracturas por aplastamiento.
  – Sin apoyo ventilatorio, la insuficiencia respiratoria es la causa más común de fallecimiento en enfermos de tétanos.
  – Las alteraciones del sistema autónomo (como labilidad de la presión arterial; estasis del tubo digestivo; incremento de las secreciones traqueales; insuficiencia renal aguda de "gasto alto") alcanza su máximo en la segunda semana del tétanos grave y el riesgo principal lo constituye la muerte por problemas cardiovasculares agudos.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace sobre bases clínicas. El cultivo de *C. tetani* del material de la herida aporta datos de apoyo.

TRATAMIENTO TÉTANOS

- Los elementos básicos del tratamiento temprano son eliminar la producción constante de la toxina y neutralizar la toxina circulante.
  – Es necesario identificar, limpiar y desbridar por eliminación del material necrótico la herida de "entrada" para erradicar focos anaerobios de infección y evitar así mayor producción de toxina.
  – El antibiótico preferido es el metronidazol (400 mg por vía rectal o 500 mg IV c/6 h por siete días). Otro fármaco por usar es la penicilina (100 000 a 200 000 UI/kg/d), pero en teoría puede intensificar los espasmos.
  – Es necesario administrar antitoxina lo más tempranamente posible.
  – El tratamiento corriente consiste en una sola dosis IM de concentrado inmunoglobulínico antitetánico (TIG; 3 000 a 5000 UI) o antitoxina equina (10 000 a 20 000 UI). Sin embargo, hay datos de que TIG intratecal (50 a 1 500 UI) inhibe la evolución de la enfermedad y con éste se obtienen mejores resultados que TIG administrado IM.
- El TIG es el producto preferido, porque la posibilidad de ocasionar una reacción anafiláctica es menor.
- Aspectos importantes de la atención son la vigilancia y las medidas de apoyo en un entorno tranquilo y quieto, porque la luz y los ruidos pueden desencadenar espasmos.
  – Los espasmos se controlan con sedación profunda a base de benzodiazepinas, cloropromazina, fenobarbital o ambos fármacos; cabe utilizar como miorrelajante el sulfato de magnesio. Las dosis necesarias para inhibir los espasmos pueden ocasionar depresión respiratoria; en consecuencia, resulta difícil controlar los espasmos adecuadamente si no se cuenta con ventilación mecánica.
  – Es extraordinariamente difícil tratar la inestabilidad cardiovascular en el tétanos grave; se necesita a veces intensificar la sedación (p. ej., con sulfato de magnesio o morfina) y administrar fármacos de acción corta que actúen específicamente en el aparato cardiovascular (como esmolol, antagonistas de calcio, inotrópicos).
- La recuperación del tétanos puede tardar cuatro a seis semanas. La enfermedad natural no induce inmunidad y por ello hay que vacunar a los pacientes en fase de recuperación.

Profilaxia

La vacunación evita eficazmente la enfermedad.

- Los calendarios de "recuperación" de la vacunación recomiendan un ciclo primario de tres dosis, al que siguen dos dosis más en adolescentes no vacunados. En las personas que han recibido un ciclo primario completo en su niñez pero sin refuerzos ulteriores, se recomienda aplicar dos dosis con una diferencia mínima de cuatro semanas.
- Las personas que muestran heridas "proclives" al tétanos deben ser vacunadas si su estado de inmunización es incompleto o desconocido o si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis de refuerzo. Los pacientes que sufren heridas no clasificadas como limpias o menores, también deben someterse a inmunización pasiva con TIG.

Pronóstico

El periodo de incubación más breve (lapso desde la herida hasta el primer síntoma), o el de comienzo (el que media desde el primer síntoma hasta el primer espasmo generalizado) se acompaña de un pronóstico peor.

BOTULISMO

Microbiología, epidemiología y patogenia

El botulismo es una enfermedad paralítica causada por las neurotoxinas elaboradas por *Clostridium botulinum*, una bacteria grampositiva esporógena anaerobia y también unas cuantas *Clostridium sp.* toxígenas más.

- El botulismo surge cuando la toxina inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular por un mecanismo enzimático.
  - Las toxinas de tipos A, B, E y en raras ocasiones F de *C. botulinum* causan enfermedad en el ser humano y el síndrome más grave lo origina la toxina de tipo A.
  - La toxina tipo E proviene de alimentos de origen acuático.
- La transmisión por lo común se hace por el consumo de alimentos contaminados con la toxina, pero también la contaminación de las heridas con esporas puede culminar en enfermedad.
  - Casi todos los casos de botulismo provenientes de alimentos en Estados Unidos (promedio de 23 casos por año), dependieron de sustancias envasadas en casa.
  - El botulismo de lactantes resulta por la colonización del intestino por clostridios toxigénicos (niños <1 año de edad) es la forma más frecuente de la enfermedad en Estados Unidos y cada año se notifican de 80 a 100 casos.
- La toxina es termolábil y las esporas resisten al calor; las propiedades anteriores destacan la importancia de cocinar de manera adecuada los alimentos.
- La toxina botulínica es la sustancia más tóxica que se conoce y por ello surge la gran preocupación de que pudiera servir de arma en ataques bioterroristas.

Manifestaciones clínicas

El botulismo ocurre de manera natural en forma de cuatro síndromes: 1) enfermedad de origen alimentario; 2) infección de heridas; 3) botulismo de lactantes y 4) toxemia intestinal del adulto que es similar al botulismo de lactantes. El cuadro inicial es de parálisis simétrica de pares craneales (diplopia, disartria, disfonía, ptosis, disfagia o ambas), seguida de parálisis fláccida descendente simétrica que evoluciona al paro respiratorio y la muerte. La constipación por parálisis del íleo es casi universal y por lo común, no hay fiebre.

- El *botulismo de origen alimentario* aparece 18 a 36 h después de ingerir alimento contaminado con la toxina y su intensidad va de mínima a letal (en término de 24 h). La náusea, vómito y dolor abdominal o pueden preceder o seguir al inicio de parálisis.
- El *botulismo de heridas* surge cuando las esporas contaminan y germinan las heridas, con un periodo de incubación de cuatro a 17 días.

- En el *botulismo de lactantes y la toxemia intestinal del adulto* las esporas germinan en el intestino y generan toxina, que se absorbe y causa enfermedad. La forma anterior en lactantes se ha vinculado con miel contaminada, razón por la cual no hay que administrar dicho alimento a niños <12 meses de edad. De manera típica, los pacientes adultos tienen alguna anomalía anatómica o funcional del intestino o el uso reciente de antibióticos afectó su flora intestinal.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas sugieren el diagnóstico. El método definitivo incluye demostrar la toxina en muestras clínicas (suero, heces, material de aspiración gástrico, o material de heridas), y muestras de comida.

- Es necesario tomar decisiones (como administrar antitoxina botulínica) cuando los resultados no estén disponibles de inmediato.
- La prueba puede producir un resultado negativo incluso si la persona tiene botulismo, en particular, si las muestras se recolectaron >7 días después del inicio de los síntomas; pueden ser necesarias pruebas adicionales (cultivo de heces o material de la herida para clostridio toxigénico).

TRATAMIENTO BOTULISMO

- Los elementos básicos del tratamiento son las medidas meticulosas de apoyo y la administración inmediata de antitoxina botulínica que constituye el único tratamiento específico.
  - Los adultos reciben una dosis de antitoxina equina que se puede obtener en Estados Unidos a través de CDC (770-488-7100); el botulismo de lactantes se trata con antitoxina de origen humano (que se distribuye con el nombre de BabyBIG®) distribuida por el Departamento de Salud Pública de California (510-231-7600).
  - En el botulismo de heridas, se debe limpiar, desbridar y drenar adecuadamente toda herida sospechosa y abscesos, y el tratamiento antimicrobiano (como penicilina) debe ser orientado por el criterio clínico, porque no se ha definido su eficacia clínica y puede resultar en incremento de la tóxina circulante de la lisis de la bacteria.

Pronóstico

La antitoxina botulínica limita la progresión de la enfermedad porque neutraliza la toxina libre sin influir en la parálisis que ya existe. La unión de la toxina es irreversible, pero las terminaciones nerviosas se regeneran.

OTRAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

Microbiología y patogenia

Los clostridios son microorganismos esporulados grampositivos pleomórficos. Casi todas las especies son anaerobios obligados; algunos (como *C. septicum, C. tertium*) pueden proliferar (pero no formar esporas) en el aire.

- En los seres humanos los clostridios viven en el tubo digestivo y el aparato genital de la mujer, y en la mucosa de la boca.
- Algunas especies de clostridios producen más toxinas proteínicas que cualquier otro género bacteriano; la toxina épsilon de *C. perfringens* es una de las más letales y se considera como un agente potencial para usar en ataques bioterroristas.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

Las infecciones letales por clostridios varían desde intoxicaciones (como intoxicación alimentaria o tétanos) hasta la enteritis/colitis necrosante, bacteremia, mionecrosis y síndrome de choque tóxico (TSS).

- *Contaminación de heridas por clostridios*: de las heridas traumáticas abiertas 30 a 80% están contaminadas por especies de clostridios. El diagnóstico y tratamiento de la infección por tal microorganismo debe basarse en signos y síntomas clínicos, ante el hecho de que se identifican clostridios en cultivos con igual frecuencia en heridas supuradas y en las que cicatrizan satisfactoriamente.
- *Infecciones polimicrobianas con intervención de clostridios*: las especies de clostridios pueden participar en infecciones en cualquier sitio del cuerpo; 66% de infecciones intraabdominales que dependen de transgresión de la integridad de la mucosa son causadas por clostridios (más a menudo *C. ramosum, C. perfringens* y *C. bifermentans*).
- *Infecciones entéricas por clostridios*: los cuadros patológicos varían desde trastornos de origen alimentario y colitis por antibioticoterapia (cap. 82), hasta la necrosis extensa del intestino (p. ej., *enteritis necrótica* y *enterocolitis necrosante*, que son causadas por los tipos C y A de *C. perfringens* toxígenas, respectivamente).
- *Bacteremia por clostridios*: *C. perfringens* causa 79% de las bacteremias por clostridios; cuando dicha bacteremia ocasiona mionecrosis conlleva un mal pronóstico.
  - *C. septicum* también se ha vinculado con bacteremia (<5% de los casos). Más de 50% de los pacientes de bacteremia por *C. septicum* tiene una anomalía del tubo digestivo o un cáncer primario. La neutropenia (de cualquier origen) también se asocia con bacteremia por *C. septicum*.
    - Las personas con bacteremia por clostridios y en particular la causada por *C. septicum* necesitan tratamiento inmediato porque los microorganismos se distribuyen en forma metastásica y ocasionan mionecrosis espontánea.
- *Infecciones de la piel y partes blandas por clostridios*: las infecciones necrosantes de partes blandas por clostridios tienen evolución rápida y se caracterizan por destrucción hística extraordinaria, gas en los tejidos y estado de choque. Casi todos los pacientes presentan dolor intenso, crepitaciones, induración severa y pardusca con evolución rápida hasta el esfacelo de la piel, ampollas violáceas y taquicardia extraordinaria.
  - La *mionecrosis por C. perfringens (gangrena gaseosa)* se acompaña de bacteremia, hipotensión e insuficiencia de múltiples órganos, y sin tratamiento invariablemente es letal.
    - Si proviene de un traumatismo, la gangrena gaseosa tiene un periodo de incubación de 6 h a <4 días. El cuadro inicial incluye dolor muy intenso en el sitio afectado y la aparición de una herida fétida que contiene una secreción serosanguinolenta acuosa con burbujas de gas.
    - La gangrena gaseosa espontánea es consecuencia de la siembra hematógena de músculo normal con clostridios toxígenos de origen gastrointestinal. Hay que pensar decididamente en su existencia en casos de confusión, dolor extremo sin que exista traumatismo y fiebre.
  - *Síndrome de choque tóxico*: la infección del endometrio por clostridios (en particular por *C. sordellii*) por lo común depende del embarazo y evoluciona rápidamente hasta llegar a TSS y muerte.
    - Después de las manifestaciones de orden general como edema, derrames, leucocitosis profunda (50 000 a 200 000 células/μL) y hemoconcentración (valor hematócrito de 75 a 80%), comienzan en forma rápida hipotensión e insuficiencia de múltiples órganos.
    - Por lo regular no hay fiebre
  - Otras infecciones cutáneas y de partes blandas por clostridios incluyen celulitis crepitante (que afecta tejidos subcutáneos o retroperitoneales en diabéticos); celulitis y formación de abscesos por *C. histolyticum* y endoftalmitis por *C. sordellii* o *C. perfringens*.

Diagnóstico

El aislamiento de clostridios de sitios clínicos por sí mismo no denota que existe una enfermedad grave. Es importante tomar en consideración las manifestaciones clínicas y el cuadro inicial.

TRATAMIENTO OTRAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

- El cuadro 92-1 incluye los regímenes terapéuticos contra infecciones por clostridios.

CUADRO 92-1 Tratamiento de las infecciones por clostridios

Cuadro patológico	Tratamiento con antibióticos	Fármacos para usar en casos de alergia a la penicilina	Tratamiento complementario/ notas
Contaminación de heridas	Ninguno	—	El tratamiento debe basarse en signos y síntomas clínicos como se muestra adelante, y no sólo en datos bacteriológicos.
Infecciones polimicrobianas con anaerobios, en que participan clostridios (como las de la pared abdominal o aparato reproductor de la mujer)	Ampicilina (2 g IV c/4 h) ***y además*** clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h) ***y además*** ciprofloxacino (400 mg IV c/6-8 h)	Vancomicina (1 g IV c/12 h) ***más*** metronidazol (500 mg IV c/ 6 h) ***más*** ciprofloxacino (400 mg IV c/ 6-8 h)	Se inicia tratamiento empírico. Las medidas terapéuticas deben basarse en los resultados de la tinción de Gram y del cultivo y datos de antibiogramas (sensibilidad) cuando se cuente con ellos. Si así conviene se agregan fármacos que actúen contra gramnegativos
Septicemia por clostridios	Penicilina (3-4 mU IV c/4-6 h) ***más*** clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Clindamicina sola ***o*** metronidazol ***o*** vancomicina (como se menciona antes)	La bacteremia transitoria sin signos de toxicidad sistémica puede carecer de importancia clínica
Gangrena gaseosa	Penicilina G (4 mU IV c/4-6 h) ***más*** clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Cefoxitina (2 g IV c/6 h) ***y además*** clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	La exploración quirúrgica y el desbridamiento minucioso de urgencia son de máxima importancia. A veces se considera el uso de oxígeno hiperbárico después de la cirugía y cuando se inicia la antibioticoterapia

INFECCIONES MIXTAS POR ANAEROBIOS

Microbiología, epidemiología y patogenia

Las bacterias anaerobias no esporuladas son componentes importantes de la flora normal de las superficies mucosas de la boca, la zona inferior del tubo digestivo, la piel y el aparato genital de la mujer, y contribuyen a las funciones fisiológicas, metabólicas e inmunitarias del hospedador.

- Muchos de los anaerobios de importancia clínica son relativamente aerotolerantes y sobreviven incluso 72 h en un medio con poco oxígeno.
  - Entre los anaerobios de importancia clínica están los cocos grampositivos (como *Peptostreptococcus* spp.); los bacilos grampositivos (como clostridios esporógenos y *Propionibacterium acnes*), y bacilos gramnegativos (como el grupo de *B. fragilis* en la flora intestinal normal, *Fusobacterium* spp. en la cavidad bucal y el tubo digestivo, *Prevotella* spp. en la cavidad bucal y el aparato genital de la mujer y *Porphyromonas* spp. en la flora de la boca).

- De manera típica, las infecciones causadas por anaerobios son polimicrobianas (en que intervienen como mínimo un microorganismo anaerobio y a veces bacterias microaerófilas y facultativas), y aparecen cuando los microorganismos penetran en un sitio que era estéril y que tiene un menor potencial de oxidorreducción (como el caso de tejidos isquémicos, traumatismos, cirugía, perforación de víscera hueca, choque o aspiración). Entre los factores que intervienen en la patogenia de las infecciones por anaerobios están la sinergia bacteriana, factores de virulencia propios de las bacterias y mecanismos de la formación de abscesos.
- Los anaerobios causan 0.5 a 12% de todos los casos de bacteremia, y en 60 a 80% de éstos se aísla *B. fragilis*.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico inicial de las infecciones por anaerobios depende en parte del sitio anatómico afectado.

- *Infecciones de la boca, cabeza y cuello*: son frecuentes las infecciones odontógenas (como caries dental, enfermedad periodontal y gingivitis), se diseminan en forma local, y a veces son letales.
  - La gingivitis ulceronecrosante aguda (boca de trinchera o estomatitis de Vincent) se acompaña de encías sangrantes y dolorosas, fetidez y úlceras con exudados de color gris.
  - La noma (*cancrum oris*) es una infección necrosante de la mucosa bucal que evoluciona con rapidez desde inflamación gingival a gangrena orofacial con destrucción del hueso y de las partes blandas. Ocurre con mayor frecuencia en niños de uno a cuatro años de edad con desnutrición o con enfermedades sistémicas, en particular en habitantes de África Subsahariana.
  - La infección necrosante aguda de la faringe se acompaña de gingivitis ulcerada. Aparece faringitis, fetidez, fiebre, una sensación de ahogo e hinchazón, rubor, y úlceras de los pilares amigdalinos que están cubiertos con una membrana grisácea. La broncoaspiración del material infectado a veces culmina en la aparición de abscesos pulmonares.
  - Las infecciones perifaríngeas incluyen el absceso periamigdalino (causado por flora mixta que incluye anaerobios y estreptococos del grupo A), y la infección del espacio submandibular (*angina de Ludwing*), que nace del segundo y el tercer molares en 80% de los casos y se acompaña de hinchazón (que a veces ocasiona obstrucción de vías respiratorias), dolor, trismo y desplazamiento de la lengua.
  - La sinusitis y otitis crónica (cap. 58) a menudo son causadas por anaerobios.
  - Las complicaciones de infecciones de la boca, la cabeza y el cuello por anaerobios incluyen el síndrome de Lemierre, osteomielitis, infecciones del sistema nervioso central (como absceso cerebral o epidural, empiema subdural), mediastinitis, infecciones pleuropulmonares y diseminación hematógena.
    - El síndrome de Lemierre, que en forma típica es causado por *Fusobacterium necrophorum* es una infección orofaríngea aguda, con tromboflebitis séptica secundaria de la vena yugular interna y metástasis frecuentes muy a menudo al pulmón. Una tríada clínica típica incluye faringitis, dolor o hinchazón del cuello e infiltrados pulmonares sin cavitaciones.
    - Las infecciones pleuropulmonares incluyen neumonía por broncoaspiración (difícil de diferenciar de la neumonitis de origen químico por aspiración de jugos gástricos); la neumonitis necrosante, el absceso pulmonar y el empiema. La neumonía por aspiración de bacterias se acompaña de disminución del reflejo nauseoso, dificultad para deglución y alteraciones del estado mental; los abscesos pulmonares por anaerobios por lo común tienen un origen odontógeno.
- *Infecciones intraabdominales*: consúltese el capítulo 81.
- *Infecciones pélvicas de la mujer*: consúltese el capítulo 83 en busca de detalles. En muchas de las mujeres con infecciones del aparato genital se identifican anaerobios, típicamente en combinación con coliformes (como el absceso de glándulas de Bartholin, salpingitis, absceso tuboovárico y endometritis), que no son causadas por un patógeno de transmisión sexual. Los principales patógenos anaerobios son *Bacteroides fragilis, Prevotella* spp. *(bivia, disiens, melaninogenica*), cocos anaerobios y *Clostridium* spp.

- *Infecciones de piel y partes blandas*: consúltese el capítulo 84 para obtener mayores detalles. Tales infecciones muy a menudo afectan sitios que fácilmente se contaminan con heces o con secreciones de las vías respiratorias altas.
- *Infecciones de huesos y articulaciones*: las infecciones de huesos y articulaciones por anaerobios por lo común aparecen junto a infecciones de partes blandas. La actinomicosis es la causa principal de infecciones óseas por anaerobios a nivel mundial; *Fusobacterium* spp. con frecuencia son la causa de artritis séptica por anaerobios.

Diagnóstico

Los tres elementos indispensables para obtener buenos resultados en el cultivo de bacterias anaerobias, de muestras clínicas son: 1) obtención apropiada de la muestra y evitar su contaminación con flora normal; 2) transporte rápido de la muestra al laboratorio de microbiología en medios de transporte adecuados para anaerobio y 3) manipulación apropiada de la muestra. La fetidez suele denotar que se trata de una infección por anaerobios (signo que es casi patognomónico).

TRATAMIENTO INFECCIONES MIXTAS POR ANAEROBIOS

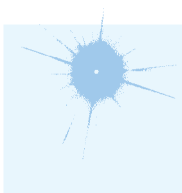
- Para el tratamiento adecuado se necesita administración de antibióticos (cuadro 92-2), ablación quirúrgica o desbridamiento de tejidos desvitalizados y drenaje.
  - Ante el hecho de que muchas de las infecciones en que participan anaerobios también incluyen gérmenes aerobios, los regímenes terapéuticos deben incluir fármacos con cobertura contra las dos clases de microorganismos.
  - Las infecciones supradiafragmáticas por lo común reflejan un origen de la flora bucodental que incluye muchos microorganismos que producen β-lactamasa. Por tal razón, los regímenes recomendables incluyen clindamicina, la combinación de un β lactámico /

CUADRO 92-2 Antibioticoterapia para infecciones que implican anaerobios gram negativos encontrados con frecuencia

Categoría 1 (Casi siempre activo)	Categoría 2 (Por lo general activo)	Categoría 3 (Resistencia variable)	Categoría 4 (Resistencia)
Carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem)	Tigeciclina	Cefamicinas (cefoxitina, cefotetan)	Aminoglucósidos
Metronidazol[a]	Dosis altas de penicilinas contra pseudomonas	Clindamicina	Monobactámicos
β Lactámicos/combinación de inhibidores β lactamasa (ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam)		Penicilinas	Trimetoprim-sulfametoxasol
Cloramfenicol[b]		Cefalosporinas	
		Tetraciclinas	
		Vancomicina	
		Eritromicima	
		Moxifloxacina	

[a] Casi siempre es necesario administrarlo combinado con cobertura para bacterias aeróbicas. Para infecciones originadas debajo del diafragma es esencial la cobertura contra bacterias aeróbicas gramnegativas. Para infecciones de origen bucal se agrega cobertura contra aeróbicos grampositivos. El metronidazol tampoco tiene actividad contra *Actinomyces, Propionibacterium* ni otros bacilos grampositivos no formadores de esporas (p. ej., *Eubacterium, Bifidobacterium*) y es poco confiable contra los peptostreptococos.
[b] A pesar de su excelente actividad *in vitro* contra todos los anaerobios de importancia clínica, este fármaco es menos conveniente que otros compuestos activos debido a fallas clínicas documentadas.

inhibidor de β lactamasa o metronidazol, junto con un fármaco que tenga actividad contra estreptococos microaerófilos y aerobios.
  – Las infecciones infradiafragmáticas deben tratarse con fármacos con cobertura amplia y actividad contra *Bacteroides* spp. como metronidazol, combinaciones de un β lactámico/inhibidor de β lactamasa o carbapenémico. El tratamiento debe abarcar la flora gramnegativa aeróbica que incluya enterococos (utilizar ampicilina o vancomicina), cuando esté indicado.
- Las personas con infecciones por anaerobios que no mejoran con el tratamiento o que muestran recidiva, deben ser valoradas de nuevo y se presta consideración al drenaje o el desbridamiento quirúrgicos adicionales. También se considera la infección sobreañadida con facultativos gramnegativos o bacterias aeróbicas.



Para una revisión más detallada, véase Thwaites CL, Yen LM: Tétanos, cap. 177, p. 984; Maslanka S, Rao AK: Botulismo, cap. 178, p. 987; Bryant AE, Stevens DL: Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios, cap. 179, p. 990; y Cohen-Poradosu R, Kasper DL: Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos, cap. 201, p. 1094, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

93 Nocardiosis, actinomicosis y enfermedad de Whipple

NOCARDIOSIS

Microbiología

Las nocardias son filamentos grampositivos con cuentas y ramificados que por lo común dan resultados positivos con las tinciones modificadas para acidorresistentes. Estos actinomicetos aeróbicos saprófitos son frecuentes en la tierra.

- Se sabe que nueve especies o complejos de las mismas se vinculan con enfermedad en seres humanos.
- La definición de especie de nocardias es imposible en muchos laboratorios clínicos, porque no se cuenta con técnicas filogenéticas moleculares.
- *Nocardia brasiliensis* muy a menudo causa lesiones cutáneas localizadas.

Epidemiología

La nocardiosis tiene distribución mundial y una incidencia de casi 0.375 casos por 100 000 personas en países del Hemisferio Occidental. El riesgo de la enfermedad es mayor que el usual en personas que muestran deficiencia de la inmunidad mediada por células, por ejemplo, los individuos con linfoma, los que han recibido transplantes, corticoterapia o tienen infección por VIH, con <250 linfocitos T CD4+/μL.

Patogenia

La neumonía y la enfermedad diseminada surgen después de inhalación de los micelios bacterianos fragmentados.

- La nocardiosis causa abscesos con infiltración de neutrófilos y necrosis.
- Los microorganismos poseen múltiples mecanismos para sobrevivir dentro de los fagocitos.

Manifestaciones clínicas

- *Enfermedad del aparato respiratorio:* la neumonía por lo común es subaguda e inicia en un lapso de días o semanas, pero puede ser aguda en personas con deficiencia inmunitaria.
  - A menudo surgen tos intensa que genera cantidades pequeñas de esputo purulento y espeso; también hay fiebre, anorexia, pérdida de peso y malestar general; son menos frecuentes disnea, hemoptisis y dolor pleurítico.
  - En la radiografía se pueden identificar infiltrados nodulares únicos o múltiples de tamaño variable, que tienden a mostrar cavitación. En 25% de los enfermos hay empiema.
  - La enfermedad extrapulmonar se corrobora en >50% de los casos.
- *Enfermedad extrapulmonar:* en 20% de los casos de enfermedad diseminada no hay afectación de pulmones.
  - La diseminación de nocardias se manifiesta en la forma de abscesos subagudos en el cerebro (situación más común), piel, riñones, huesos, músculos o estos dos últimos órganos.
  - Los abscesos cerebrales por lo regular son supratentoriales, pero frecuentemente son multiloculados, únicos o múltiples y tienden a "penetrar" al interior de los ventrículos o extenderse en el espacio subaracnoideo.
  - La meningitis es poco común y es difícil identificar nocardias en el LCR.
- *Enfermedad después de inoculación transcutánea:* por lo común asume inicialmente la forma de celulitis, trastorno linfocutáneo o actinomicetoma.
  - La *celulitis* aparece una a tres semanas después de la solución de continuidad de la piel (a menudo junto con contaminación con tierra).
    - Las lesiones firmes, dolorosas, eritematosas, calientes y no fluctuantes pueden abarcar estructuras subyacentes, pero la diseminación es rara.
    - En la celulitis, se identifican *N. brasiliensis* y especies del complejo *N. otitidiscaviarum,* con mayor frecuencia.
  - La enfermedad *linfocutánea* se asemeja a la esporotricosis e inicialmente asume la forma de un nódulo piodermatoso en el sitio de la inoculación, con una úlcera central y secreción purulenta o del color de la miel.
    - A menudo surgen nódulos subcutáneos en el trayecto de linfáticos que drenan material de la lesión primaria.
  - El *actinomicetoma* evoluciona desde una zona de hinchazón nodular en el sitio de traumatismo local (típicamente en pies o manos), aunque puede afectar otros sitios, hasta que se forma una fístula; la diseminación es rara.
    - La secreción es serosa o purulenta y contiene gránulos compuestos de masas de micelios.
    - Las lesiones que se propagan poco a poco en planos aponeuróticos hasta abarcar piel vecina, tejido subcutáneo y huesos originan extensas deformidades después de meses o años.
- *Oftalmopatías:* la endoftalmitis puede aparecer después de operaciones oftalmológicas o durante la enfermedad diseminada.

Diagnóstico

- Es importante analizar con microscopio o por cultivo el esputo o el pus en busca de nocardias. En individuos con neumonías por nocardias, éstas no se identifican en las extensiones de esputo (extensiones negativas) y a veces se necesita la broncoscopia para obtener muestras adecuadas.
  - Es necesario que transcurran dos a cuatro semanas de los cultivos para identificar el microorganismo. Para llevar al máximo la posibilidad de aislarlo, el personal de laboratorio debe recibir la notificación de que considere la nocardiosis.
  - Hay que suponer que la positividad de cultivos de esputo en cuanto a nocardias (identificación de las mismas) refleja enfermedad en hospedadores inmunodeficientes, pero puede representar colonización en individuos con buena función inmunitaria.

- Es importante estudiar y buscar gránulos en la secreción de lesiones de las que se sospecha la presencia de un actinomicetoma, y su aspecto es útil para diferenciar tal entidad patológica, del eumicetoma (casos en que participan hongos) y la botriomicosis (casos en que intervienen cocos o bacilos).
  - Los gránulos de actinomicetomas consisten en filamentos finos (0.5-1 µm de ancho) que irradian desde un centro.
  - A diferencia de ello, los gránulos de eumicetoma tienen filamentos más gruesos (2 a 5 µm de ancho) dentro de una matriz, y los de la botriomicosis son masas laxas de bacterias.
- Se debe considerar la práctica de estudios imagenológicos de cerebro en pacientes de enfermedad pulmonar o diseminada.

TRATAMIENTO NOCARDIOSIS

- Las sulfonamidas es el tratamiento empírico más indicado, y el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 10-20 mg/TMP/kg diariamente y 50-100 mg de SMX/kg diariamente al inicio para disminuir adelante a 5 a 25 mg/kg diariamente, de modo respectivo) puede ser más eficaz que las sulfonamidas solas.
  - La valoración de la susceptibilidad, en particular en casos graves o que no mejoran con el tratamiento debe orientar hacia tratamientos alternativos y debe realizarse en laboratorios especializados.
  - Los fármacos orales alternativos que a menudo son eficaces incluyen minociclina, linezolida (cuyo uso a largo plazo se complica por la aparición de efectos secundarios), amoxicilina/ácido clavulánico (con excepción de cepas de complejo de *N. nova*) y fluoroquinolonas (con moxifloxacina y gemifloxacina como las más activas).
  - Entre los fármacos parenterales eficaces están amikacina, ceftriaxona, cefotaxima e imipenem.
- Las personas con enfermedad grave son tratadas inicialmente con una combinación de TMP-SMX, amikacina y ceftriaxona o imipenem. Después de mejoría clínica neta por lo común se simplifica el régimen para administrar un solo fármaco oral.
- El tratamiento quirúrgico de infecciones por nocardias es similar al que se hace con otras enfermedades por bacterias.
  - Los abscesos cerebrales grandes y que no mejoran con antibióticos deben ser aspirados.
  - En caso de actinomicetomas por lo común basta el tratamiento médico.
- La recidiva es frecuente.
  - Se necesitan ciclos largos de tratamiento (cuadro 93-1).
  - Es importante vigilar a los pacientes al menos por seis meses, después de haber completado el tratamiento.

ACTINOMICOSIS

Microbiología

La actinomicosis es causada por bacterias anaerobias o microaerofilas, más bien del género *Actinomyces* (como *A. israelii, A. naeslundii, A. odontolyticus)* que colonizan la boca, el colon y la vagina. Muchas de las infecciones son polimicrobianas, pero no hay certidumbre de la intervención de otras especies en la patogenia de la enfermedad.

Epidemiología

La actinomicosis surge en casos de desaseo dental, uso duradero de dispositivos intrauterinos anticonceptivos y tratamientos con bisfosfonatos.

Patogenia

Una vez que se ha transgredido la barrera mucosa los *Actinomyces* residentes infectan en forma local, se propagan en zonas contiguas de manera progresiva y lenta, y afectan por igual todos los planos hísticos. El signo característico de la actinomicosis es la aparición de lesiones induradas únicas o múltiples con paredes fibróticas calificadas a menudo como "leñosas". Uno de los signos que prácticamente confirma el diagnóstico es la necrosis central de las lesiones, con neutrófilos y gránulos de azufre.

CUADRO 93-1 Duración del tratamiento para nocardiosis

Enfermedad	Duración
Pulmonar o sistémica	
Hospedador con defensas intactas	6–12 meses
Hospedador con defensas deficientes	12 meses[a]
Enfermedad del SNC	12 meses[b]
Celulitis, síndrome linfocutáneo	2 meses
Osteomielitis, artritis, laringitis, sinusitis	4 meses
Actinomicetoma	6-12 meses después de la cura clínica
Queratitis	Tópica: hasta la curación manifiesta Sistémica: 2-4 meses después de la cura manifiesta

[a] En algunas personas con sida el recuento de linfocitos T CD4+<200 células/μL o por la enfermedad granulomatosa crónica hay que continuar indefinidamente el tratamiento de la enfermedad pulmonar o la sistémica.
[b] Si se extirpó todo el tejido de SNC al parecer enfermo, la duración del tratamiento puede disminuir a 6 meses
Abreviatura: SNC, sistema nervioso central.

Manifestaciones clínicas

- *Enfermedad oral-cervicofacial:* la infección inicia en la forma de hinchazón de partes blandas, abscesos o masas, a menudo en el ángulo del maxilar inferior, con extensión contigua ocasional al cerebro, a la columna cervical o el tórax. El dolor, la fiebre y la leucocitosis son variables. La radioterapia y en particular el tratamiento con bisfosfonatos se vinculan con la actinomicosis del maxilar superior e inferior.
- *Enfermedad torácica:* por lo regular hay afectación del parénquima pulmonar, del espacio pleural o de ambas estructuras. A menudo surge dolor torácico, fiebre y pérdida de peso.
  - Por medio de estudios radiográficos se demuestra una masa patológica o neumonía. Puede observarse enfermedad cavitada o adenopatía hiliar y más de la mitad de los pacientes tiene engrosamiento pleural, derrame o empiema.
  - Las lesiones se desplazan a través de cisuras o la pleura y pueden afectar el mediastino, huesos vecinos o la pared del tórax. En caso de no aparecer los signos anteriores, la enfermedad suele ser tomada erróneamente por una neoplasia o por neumonía.
- *Enfermedad abdominal:* el diagnóstico es difícil de plantear porque podría no manifestarse clínicamente sino después de meses o años del hecho inicial (como apendicitis, diverticulitis o cirugía intestinal) y de que puede afectar cualquier órgano o región del abdomen.
  - El cuadro inicial suele incluir un absceso, una masa o una lesión fija a tejido subyacente y se diagnostican en forma errónea como cáncer.
  - Pueden aparecer fístulas en la pared abdominal, región perianal y otros órganos y remedar enteropatía inflamatoria. La enfermedad recidivante o una herida o fístula que no cura deben sugerir actinomicosis.
- *Enfermedad del aparato reproductor de la mujer (pélvica):* la actinomicosis pélvica suele vincularse con el uso de dispositivos intrauterinos que han estados colocados por >1 año. Las manifestaciones iniciales son indolentes y a veces surgen después de extraer el dispositivo.
  - Las mujeres presentan fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal, y expulsión anormal de sangre o secreción vaginal. La endometritis evoluciona hasta la forma de masas pélvicas o absceso tuboovárico.
  - Si no hay manifestaciones, y no se identifican microorganismos similares a *Actinomyces* en las muestras teñidas con colorantes de Papanicolaou, debe vigilarse a la paciente con gran detenimiento pero no se le extrae el dispositivo intrauterino.
- *Sitios diversos:* la actinomicosis puede afectar tejido musculoesquelético, partes blandas; y en ocasiones el SNC. Puede ocurrir diseminación hematógena, muy a menudo a los pulmones y al hígado.

Diagnóstico

Se considera la posibilidad de actinomicosis ante un proceso progresivo crónico que presenta material similar a una masa patológica que cruza límites hísticos, en que aparece una fístula, y la persona muestra manifestaciones de infección resistente o recidivante a pesar de ciclos breves de antibióticos, o que tiene en conjunto dos o tres de tales manifestaciones.

- Puede ser necesaria la aspiración, biopsia o extirpación quirúrgica para obtener material para el diagnóstico.
- La identificación microscópica de gránulos de azufre (una matriz *in vivo* de bacterias, fosfato de calcio y material del hospedador) en el pus o en los tejidos ayuda establecer el diagnóstico; sin embargo, se necesitan estudios histopatológicos y microbiológicos adicionales para diferenciar la actinomicosis por micetoma y la botrimicosis, ya que en ambos trastornos se desarrollan gránulos de azufre.
- Los cultivos se tornan positivos en cinco a siete días, pero a veces se requieren dos a cuatro semanas; incluso una sola dosis de antibiótico altera la identificación de microorganismos en los cultivos.

TRATAMIENTO ACTINOMICOSIS

- En casos de infección grave y enfermedad voluminosa, se sugiere el tratamiento IV por dos a seis semanas (por lo común con 18 a 24 millones de unidades de penicilina IV al día), seguidos de administración oral por seis a 12 meses (p. ej., con penicilina o ampicilina).
  - La enfermedad menos extensa y en particular la que afecta la región oral-cervicofacial se puede curar con un ciclo más breve.
  - Si el tratamiento va más allá del punto de resolución de la enfermedad mesurable (tal como se cuantifica por CT o MRI) se lleva al mínimo la posibilidad de recidiva.
- Otros fármacos idóneos incluyen tetraciclinas (como doxiciclina o miociclina, a razón de 100 mg VO/IV c/12 h) o clindamicina (900 mg IV c/8 h o 300 a 450 mg VO c/6 h).

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

Microbiología y epidemiología

La enfermedad de Whipple es una infección multiorgánica crónica causada por *Tropheryma whipplei*, un bacilo que se tiñe débilmente con la tinción de Gram. Los estudios de seroprevalencia indican que casi 50% de las personas en Europa occidental y 75% de las personas que habitan en las regiones rurales de Senegal han estado expuestas a *T. whipplei*. La vía de transmisión es poco clara, pero probablemente involucra la diseminación fecal-oral y posiblemente la transmisión por secreciones respiratorias o por vía aérea.

Manifestaciones clínicas

La exposición a *T. whipplei* típicamente ocasiona un estado de portador asintomático pero puede ocasionar enfermedad aguda o infección crónica (enfermedad de Whipple).

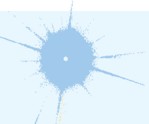
- *Infección aguda:* el contagio con *T. whipplei* puede ocasionar fiebre, gastroenteritis aguda, neumonía o combinaciones de éstos.
- *Infección crónica:* la enfermedad de Whipple "clásica" típicamente inicia con artritis seronegativa con oligoartralgias o poliartralgias. Se presentan síntomas y signos de tubo digestivo (diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal) por afectación del duodeno, del yeyuno o de ambos con inicio, en promedio, seis a ocho años más tarde. Invariablemente ocurre afección de otros aparatos y sistemas (p. ej., SNC y aparatos cardiovascular, pulmonar y linfático).

Diagnóstico

El aspecto fundamental es considerar el diagnóstico de infección por *T. whipplei*. Las pruebas de PCR de muestras de tejidos, más que de líquidos corporales, por lo general tienen mayor utilidad diagnóstica. El examen histopatológico de muestras de biopsia intestinal permanece como un procedimiento diagnóstico importante, aunque es menos sensible que la prueba de PCR.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE WHIPPLE

Aunque se desconocen el régimen y duración óptimos (lo que probablemente dependa del sitio de la infección), suele ofrecerse tratamiento con ceftriaxona (2 g IV c/24 h) o meropenem (1 g IV c/8 h) por dos semanas seguido de tratamiento con TMP-SMX (160/800 mg por VO c/12 h) tres a cuatro meses, lo que parece ser el tratamiento más eficaz. Para infección del SNC o cardiaca, parece prudente la administración de ceftriaxona, (2 g IV c/12 h) o meropenem (2 g IV c/8 h) por ≥2 semanas seguido de doxiciclina o minociclina VO más hidroclorotiazida o cloroquina por ≥1 año.



Para una revisión más detallada, véase Filice GA: Nocardiosis, cap. 199, p.1084; y Russo TA: Actinomicosis y enfermedad de Whipple, cap. 200, p. 1088, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

94 Tuberculosis y otras infecciones por micobacterias

TUBERCULOSIS

MICROBIOLOGÍA

La tuberculosis (TB) es causada por microorganismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* que incluye a *M. tuberculosis,* el agente más común e importante de las micobacteriosis de humanos, y por *M. bovis,* que (a semejanza de otras especies de micobacterias) llega al organismo que infecta a través del consumo de leche no pasteurizada. *M. tuberculosis* es un bacilo aeróbico delgado, con características neutras en la tinción de Gram, pero una vez teñido resiste a la acción de ácidos, es decir, no puede ser descolorado por el alcohol-ácido, por el gran contenido de ácidos micólicos y otros lípidos en sus paredes.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2009 a nivel mundial se manifestaron alrededor de 9.4 millones de nuevos casos de tuberculosis, y en 2008 por esa enfermedad, hubo en promedio 1.7 millones de muertes predominantemente en países de bajos ingresos.

En forma global los índices de tuberculosis son estables o en fase de disminución.

- En Estados Unidos la tuberculosis afecta de forma principal a adultos infectados por VIH, migrantes, ancianos y poblaciones indigentes/marginales.
- Se ha observado un incremento en la frecuencia de cepas de *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos (MDR; resistente [al menos] a isoniacida y rifampicina), y resistente extenso a fármacos (XDR; resistente a isoniacida, rifampicina, fluoroquinolonas y amikacina, kanamicina o capreomicina, respectivamente); en 2008 se identificaron alrededor de 440 000 casos de MDR-TB, de los cuales en promedio, 10% probablemente eran resistentes extensos a fármacos.
- La enfermedad de un sujeto con tuberculosis pulmonar se propaga por núcleos de gotitas que viajan por el aire, dispersas en aerosol, por toser, estornudar o hablar.
  - Las gotitas <5 a 10 μL de diámetro pueden estar suspendidas en el aire varias horas.
  - La transmisión depende de la cercanía y duración del contacto con el tuberculoso, el grado de infecciosidad del mismo y el entorno compartido.
  - Los pacientes con la forma cavitada o laríngea de la enfermedad son los más infectantes, porque tienen incluso 10^5-10^7 bacilos acidorresistentes (AFB)/mL de esputo.

- Los factores de riesgo para que surja enfermedad activa después de la infección por *M. tuberculosis* incluyen contagio reciente (en término de los 18 meses anteriores), otras enfermedades coexistentes (como infección por VIH, diabetes, silicosis, inmunodepresión, gastrectomía), desnutrición, tabaquismo y presencia de lesiones fibróticas.

PATOGENIA

Los AFB que llegan a los alveolos son fagocitados por los macrófagos. Los bacilos bloquean la maduración del fagosoma, se multiplican, destruyen por lisis los macrófagos y se propagan a ganglios linfáticos regionales, a partir de los cuales se diseminan por todo el cuerpo. Las etapas iniciales de la infección suelen ser asintomáticas e inducen inmunidad de tipos celular y humoral.

- Casi dos a cuatro semanas después de la infección, la hipersensibilidad de tipo tardío [factor en que se funda la prueba cutánea con tuberculina (TST)] induce una respuesta nociva para los tejidos y destruye los macrófagos no activados que contienen bacilos en fase de multiplicación, y una respuesta activadora de macrófagos que estimula a las células que son capaces de destruir los AFB. En el sitio de la lesión primaria y en los de diseminación se forma un granuloma. A partir de ese momento las lesiones cicatrizan por fibrosis o continúan su evolución. A pesar de la "curación" pueden permanecer inactivos durante años bacilos viables dentro de los macrófagos o en el material necrótico.
- La inmunidad mediada por células confiere protección parcial contra la tuberculosis. Las citocinas secretadas por los macrófagos alveolares contribuyen a que aparezcan las manifestaciones de la enfermedad, a la formación de granulomas y a la destrucción de micobacterias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La TB se clasifica en formas pulmonar, extrapulmonar o ambas. La TB extrapulmonar se puede presentar en 10 a 40% de los pacientes, con proporciones aún mayores en los pacientes con infección por VIH.

TB pulmonar

La enfermedad primaria a veces ocasiona síntomas leves o no los causa (fiebre y en ocasiones dolor pleurítico), a diferencia de la evolución duradera que es frecuente en la enfermedad posprimaria o del adulto.

- La enfermedad primaria suele localizarse en los lóbulos medios e inferiores. La lesión primaria por lo común cura en forma espontánea y persiste un nódulo calcificado (lesión de Ghon).
  - Es frecuente que en forma transitoria surja linfadenopatía hiliar y paratraqueal.
  - En personas inmunodeprimidas y en niños la enfermedad primaria evoluciona a veces de manera rápida hasta alcanzar el grado de enfermedad clínicamente importante con cavidades, derrames pleurales y diseminación hematógena (enfermedad miliar).
- El cuadro inicial de la enfermedad del adulto incluye manifestaciones inespecíficas e insidiosas, como fiebre diurna, diaforesis nocturna, pérdida de peso, anorexia, malestar y debilidad.
  - Conforme evoluciona la enfermedad aparecen tos y se genera esputo purulento a menudo con rasgos de sangre. Se pueden formar cavidades extensas y a veces hay hemoptisis masiva cuando algún vaso de la pared de la cavidad muestra erosión.
  - La enfermedad por lo común se localiza en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores y en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores.

TB extrapulmonar

Esta forma de tuberculosis puede afectar cualquier parte del cuerpo, pero los sitios en que lo hace más a menudo son, en orden de frecuencia, los ganglios linfáticos, las pleuras, el aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio. Se sabe que incluso 66% de personas infectadas por VIH, y tuberculosis tienen la forma extrapulmonar.

- Surge *linfadenitis* en 35% de los casos extrapulmonares, en particular en niños y en pacientes infectados por VIH. En esta situación es típica la hinchazón indolora de ganglios cervicales y supraclaviculares (escrófula).
  - La afectación ganglionar es circunscrita en sus comienzos, pero puede transformarse en una masa no dolorosa concluyente, con un trayecto fistuloso.

  – Para el diagnóstico se necesita material obtenido por aspiración con aguja fina o biopsia por extirpación quirúrgica del ganglio. Los cultivos muestran positividad en 70 a 80% de los casos.
- Es frecuente la *afectación pleural* (casi 20% de los casos extrapulmonares) y es consecuencia de la respuesta de hipersensibilidad a antígenos micobacterianos o la propagación vecina de la inflamación del parénquima.
  – El líquido es de color ámbar y de tipo exudativo, y las concentraciones de proteína >50% de las del suero; concentraciones normales o bajas de glucosa; pH usual de casi 7.3 (en ocasiones <7.2), y pleocitosis (500 a 6 000/μL). Si es baja la concentración pleural de adenosina desaminasa, prácticamente descarta la presencia de tuberculosis.
  – A menudo se necesita un fragmento de pleura para biopsia, y el diagnóstico de incluso 80% de los cultivos de ese material y 75% de las pruebas por PCR es positivo. Las extensiones, los cultivos directos y la PCR de líquido pleural son menos sensibles.
  – El empiema es una complicación poco común de TB pulmonar y es consecuencia de la rotura de una cavidad, con innumerables bacilos, y su paso al espacio pleural. En esos casos, se identifican los bacilos en extensiones directas y cultivos, y suele ser necesario el drenaje operatorio además de la farmacoterapia.
- En la *enfermedad del aparato genitourinario* predominan los síntomas locales (como polaquiuria, disuria, hematuria, dolor abdominal o del costado), e incluso en 75% de los pacientes se obtienen imágenes radiográficas en que se detecta alguna neumopatía previa o coexistente. La enfermedad se identifica ocasionalmente sólo después de que han surgido graves lesiones destructivas de los riñones.
  – En >90% de los casos en el examen general de orina se identifican piuria y hematuria y los cultivos son negativos para bacterias.
  – La identificación de micobacterias en cultivo en tres muestras de orina obtenidas por la mañana confiere certidumbre diagnóstica en 90% de los casos.
- Los sitios en que con mayor frecuencia aparece *afectación del esqueleto* son las articulaciones que soportan peso (columna, cadera y rodilla).
  – La tuberculosis de la columna vertebral (enfermedad de Pott) suele afectar dos o más cuerpos vertebrales vecinos; en los adultos, suele localizarse en las vértebras torácicas inferiores/lumbares superiores. La enfermedad se propaga a cuerpos vertebrales vecinos para afectar más adelante el disco intervertebral y ocasionar colapso del cuerpo vertebral, en la enfermedad avanzada (cifosis, giba). Se forman a veces abscesos paravertebrales “fríos”.
- La *meningitis* afecta de manera predominante a niños de corta edad y sujetos VIH-seropositivos. De forma típica, el trastorno evoluciona en un lapso de una a dos semanas y suele incluir paresias de pares craneales (en particular en nervios oculares). La evolución definitiva se orienta al coma, hidrocefalia e hipertensión intracraneal.
  – El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede tener un gran número de linfocitos, mayor nivel de proteínas y una concentración baja de glucosa. Los cultivos muestran positividad en 80% de los casos. La reacción en cadena de polimerasa tiene una sensibilidad aproximada de 80%, y es la opción diagnóstica inicial que se prefiere.
  – Las secuelas neurológicas se identifican en casi 25% de los pacientes tratados; la corticoterapia complementaria prolonga la supervivencia en personas >14 años de vida, pero no aminora las secuelas neurológicas.
- *La enfermedad del tubo digestivo* puede afectar cualquier zona de dicho órgano (más a menudo afecta el íleon terminal y el ciego) y ocasiona dolor abdominal, obstrucción, hematoquezia y una masa palpable frecuente. Puede surgir peritonitis tuberculosa después de que el microorganismo se propague de ganglios linfáticos rotos, y de órganos intraabdominales; para el diagnóstico se requiere por lo común la obtención de un fragmento de peritoneo para biopsia.
- *La pericarditis* se caracteriza por fiebre, dolor retroesternal sordo y a veces un frote, todos de inicio agudo o subagudo. Es frecuente el derrame. La pericarditis constrictiva crónica es una complicación que puede ser letal incluso en pacientes tratados. La utilidad de la corticoterapia complementaria sigue siendo un tema controvertido, pero ningún dato concluyente indica beneficio.
- *La enfermedad miliar* proviene de la propagación hematógena de *M. tuberculosis* en todo el cuerpo. Las manifestaciones son inespecíficas y pueden aparecer granulomas (de 1 a 2 mm) en

muchos órganos pequeños. También puede surgir hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía y tubérculos coroideos del ojo.

TB relacionada con infección por VIH

Las manifestaciones de la tuberculosis varían con la etapa de la infección por VIH. Si hay deficiencia parcial de la inmunidad mediada por células, la tuberculosis pulmonar asume la forma inicial de la enfermedad típica cavitada en un lóbulo superior. En la infección tardía por VIH se advierte un perfil similar a la TB primaria, con infiltrados intersticiales difusos o miliares, cavitación escasa o nula y linfadenopatía intratorácica.

- La enfermedad extrapulmonar aparece a menudo; entre sus formas comunes están linfadenitis, meningitis, pleuritis, pericarditis, micobacteremia y enfermedad diseminada.
- El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS) que puede surgir uno a tres meses después de comenzar el tratamiento antirretroviral, puede exacerbar los signos y los síntomas de la tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

El elemento clave es una alta sospecha de la presencia de la enfermedad.

- El diagnóstico provisional se puede entrever con la identificación microscópica de AFB en muestras diagnósticas (estudio microscópico corriente de las muestras teñidas con colorantes de fucsina básica de Ziehl-Neelsen o microscopia fluorescente de muestras teñidas con auramina-rodamina. Si se sospecha TB pulmonar se deben estudiar dos o tres muestras de esputo.
- Para el diagnóstico definitivo se necesita que prolifere *M. tuberculosis* en cultivo o que se identifique el DNA de dicha micobacteria en muestras clínicas.
  - Gracias a los medios líquidos y métodos moleculares por especies se ha podido acortar el tiempo necesario para la confirmación diagnóstica, de cuatro a ocho semanas, a dos a tres semanas.
  - La amplificación de ácido nucleíco es útil no sólo para la confirmación rápida de la tuberculosis en muestras AFB-positivas, sino también para el diagnóstico de TB pulmonar y extrapulmonar AFB-negativa.
- La susceptibilidad a fármacos se valora por el estudio indirecto en medios sólidos (para lo cual se necesita ≥8 semanas); pruebas directas en medios líquidos (que duran en promedio tres semanas), o reacción en cadena de polimerasa (con la cual se pueden obtener resultados en término de horas).
- La cutirreacción tuberculínica tiene escasa utilidad en caso de enfermedad activa, porque su sensibilidad y especificidad son pequeñas, pero es el método de detección más utilizado para identificar infección TB latente.
- Las técnicas de análisis con liberación de IFN–γ (IGRA*)* miden la liberación de interferón γ por parte de linfocitos T después de estimularlos con antígenos TB-específicos y son más específicos para identificar *M. tuberculosis* que la cutirreacción tuberculínica.
  - En entornos con incidencia pequeña, IGRA puede ser más sensible que TST.
  - En entornos con una frecuencia grande de TB, gran número de casos de VIH o con ambos factores, ha variado enormemente la realización de IGRA, y no se recomienda el reemplazo de la TST por estas pruebas.

TRATAMIENTO TUBERCULOSIS

FÁRMACOS

Fármacos de primera línea

- *Rifampicina:* es el antituberculoso más importante y potente y su dosis estándar en adultos es de 600 mg/día.
  - El fármaco se distribuye de manera satisfactoria en todos los tejidos corporales, que incluyen las meninges inflamadas. Confiere a los líquidos del cuerpo como orina, saliva o lágrimas, un color rojo naranja y se excreta por la bilis y la circulación enterohepática.
  - Suele ser bien tolerada, y sus efectos secundarios son poco frecuentes y por lo regular de escasa gravedad.
  - Como aspecto importante, la rifampicina es un inductor potente del sistema del citocromo P450 del hígado y disminuye la semivida de otros fármacos.

- *Isoniacida:* es un fármaco de utilidad decisiva contra la tuberculosis activa y latente. La dosis usual del adulto es de 300 mg/día o 900 mg dos veces por semana.
  - La isoniacida se distribuye ampliamente en todo el cuerpo y en los tejidos infectados, incluidos LCR y granulomas caseosos.
  - Los principales efectos tóxicos de este fármaco son hepatotoxicidad y neuropatía periférica.
    - La hepatitis por uso de isoniacida es idiosincrásica y se agrava con la edad y el consumo de bebidas alcohólicas y también en el puerperio.
    - La neuropatía periférica es consecuencia de la interferencia en el metabolismo de piridoxina, razón por la cual se debe administrar esta última sustancia (25 a 50 mg/día) a personas con otros factores de riesgo de que surja tal complicación como diabetes, abuso de alcohol o desnutrición.
- *Etambutol:* entre los fármacos de primera línea es el menos potente, pero muestra sinergia con los demás fármacos del régimen corriente de este tipo; por lo común se administra en dosis de 15 a 30 mg/kg al día.
  - El fármaco se distribuye ampliamente en casi todo el cuerpo, pero en el LCR sólo alcanza concentraciones pequeñas.
  - El etambutol puede ocasionar neuritis óptica que depende de su dosis, y con ello causar escotoma central y deficiencia de la agudeza visual y de la capacidad de captar el color verde.
- *Pirazinamida:* la dosis usual es de 15 a 30 mg/kg al día (máxima 2 g/día). El fármaco se distribuye ampliamente en todo el cuerpo, incluido el LCR.
  - Es frecuente la hiperuricemia, que puede ser tratada con medidas conservadoras.
  - La gota clínica es rara.

Otros fármacos eficaces

- *Estreptomicina:* la dosis usual en el adulto es 0.75 a 1.0 g IM diario o cinco veces a la semana. Causa ototoxicidad (de forma predominante vestibulotoxicidad), pero es menos nefrotóxica que otros aminoglucósidos.
- *Rifabutina:* produce menos interacciones medicamentosas que la rifampicina y se recomienda en lugar de la rifampicina en pacientes infectados con VIH que están tomando inhibidores de proteasas o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. La rifabutina alcanza concentraciones hísticas cinco a 10 veces mayores que las que privan en el plasma, y su semivida es mucho más larga que la de la rifampicina. Es un fármaco bien tolerado y sus efectos secundarios dependen de las dosis.
- *Rifapentina:* es semejante a la rifampicina, pero se administra una o dos veces a la semana. En Estados Unidos no se ha aprobado para tratar a los pacientes con VIH, por los altos índices de recidiva.

Fármacos de segunda línea

- *Fluoroquinolonas:* el levofloxacino, el gatifloxacino (ya no se distribuye en Estados Unidos por sus fuertes efectos tóxicos), y el moxifloxacino poseen actividad antimicobacteriana amplia y sólida. Ya no se recomienda el uso de ciprofloxacino u ofloxacino para tratar la tuberculosis, porque resultan poco eficaces.
- Otros fármacos (p. ej., capreomicina, clofazimina, linezolida) se utilizan en contadas ocasiones, pero a veces son necesarios en la enfermedad causada por cepas resistentes de *M. tuberculosis.*

REGÍMENES Consúltese el cuadro 94-1.

- En la fase inicial, quedan destruidos la mayor parte de los bacilos tuberculosos, los síntomas muestran resolución y por lo regular el paciente se torna no infectante. Se necesita la fase de continuación para eliminar las micobacterias persistentes y evitar recidivas.
- El impedimento mayor para la curación es la falta de cumplimiento del régimen antituberculoso. Habrá que recurrir, en la medida de lo posible, al tratamiento bajo observación directa (en particular en los primeros dos meses) y a combinaciones farmacológicas fijas.
  - La valoración bacteriológica es la técnica preferida para vigilar la respuesta al tratamiento. Prácticamente todos los pacientes deben mostrar cultivos negativos de esputo después de tres meses de tratamiento; si los cultivos son positivos, habrá que sospechar ineficacia terapéutica y resistencia al fármaco.

CUADRO 94-1 Regímenes recomendados para tratar la tuberculosis

	Fase inicial		Fase de continuación	
Indicación	**Duración en meses**	**Fármacos**	**Duración en meses**	**Fármacos**
Casos con cultivos o extensiones positivos recientes	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
Casos con cultivos negativos recientes	2	HRZE[a]	4	HR[a]
Embarazo	2	HRE[e]	7	HR
Recidivas e ineficacia terapéutica (mientras se obtienen los resultados de los antibioticogramas)	3	HRZES[f]	5	HRE
Ineficacia[g]	← Adaptada de acuerdo a las pruebas de sensibilidad a los medicamentos →			
Resistencia (o intolerancia) a H	Todo el lapso (6-9)	RZE[h]		
Resistencia (o intolerancia) a R	← Igual que para la MDR-TB; ver más abajo[i] →			
MDR-TB (Resistencia a al menos H + R)	Todo el lapso (como mínimo 20 meses en la mayoría de los casos)	Q, Inj[j], Eto/Pto, Z, Cs/PAS		
XDR-TB	← Adaptada de acuerdo a las pruebas de sensibilidad a los fármacos[k] →			
Intolerancia a Z	2	HRE	7	HR

(*continúa*)

CUADRO 94-1 Regímenes recomendados para tratar la tuberculosis (*Continuación*)

	Fase inicial		Fase de continuación	
Indicación	**Duración en meses**	**Fármacos**	**Duración en meses**	**Fármacos**

[a] Todos los fármacos se pueden administrar cada día o de manera intermitente (3 veces por semana en todo el lapso). En ocasiones se utiliza un régimen en que se administran 2 veces por semana los fármacos después de 2-8 semanas de tratamiento diario durante la fase inicial, aunque la OMS no lo recomienda.
[b] Se puede utilizar estreptomicina en vez del etambutol pero ya no lo consideran fármaco de primera línea.
[c] La fase de continuación debe extenderse a 7 meses en el caso de pacientes con tuberculosis pulmonar cavitada, en que después de la fase inicial del tratamiento persiste cultivo de esputo positivo. Sin embargo el tratamiento en tales pacientes se debe guiar por pruebas de sensibilidad para descartar TB resistente a fármacos.
[d] Los individuos VIH-negativos con TB pulmonar no cavitada que no tienen micobacterias AFB en extensiones del esputo después de la fase inicial del tratamiento, pueden recibir durante la fase de continuación una vez por semana rifapentina/isoniazida.
[e] Es probable que el régimen de 6 meses con pirazinamida se pueda utilizar inocuamente durante el embarazo, y lo recomiendan OMS y la *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. Si no se incluyó la pirazinamida en el régimen inicial, la duración mínima del tratamiento es de 9 meses.
[f] Se debe interrumpir la estreptomicina después de 2 meses. Los resultados del antibioticograma son los que rigen la mejor opción terapéutica.
[g] El hecho de contar con métodos moleculares rápidos para identificar la resistencia a fármacos permite iniciar un régimen apropiado desde el inicio del tratamiento.
[h] Aunque normalmente no se recomienda, una fluoroquinolona puede reforzar el régimen en sujetos con enfermedad extensa. Se prefiere un fármaco de nueva generación (como levofloxacina, moxifloxacina, o posiblemente la gatifloxacina; véase el texto).
[i] Se añade isoniacida si se presume o se confirma la sensibilidad a este fármaco.
[j] Amikacina, kanamicina (aminoglucósidos) o capreomicina (polipéptido). Cualquiera de estos fármacos inyectables deben utilizarse durante los primeros 8 meses en la mayoría de los pacientes, pero la duración se ajusta conforme a la respuesta clínica al tratamiento. Se recomienda la continuación del mismo durante 4 meses después de la conversión de los cultivos.
[k] El manejo agresivo de casos incluye pruebas de sensibilidad tempranas, combinación racional de al menos cinco fármacos (uno de los cuales debe ser inyectable), reajuste del régimen de tratamiento, adhesión estricta al tratamiento con seguimiento, monitoreo bacteriológico mensual, apoyo intensivo al paciente, y la posibilidad de cirugía adyuvante que puede conducir a curación y a evitar la muerte.
Abreviaturas: Cs/PAS, cicloserina o ácido para-aminosalicílico; E, etambutol; Eto/Pto, etionamida o protionamida; H, isoniacida; Inj, fármaco inyectable (los aminoglucósidos amikacina y kanamicina o el péptido capreomicina); MDR-TB, tuberculosis resistente a múltiples fármacos; Q, una quinolona antibiótica; R, rifampicina; S, estreptomicina; OMS, Organización Mundial de la Salud; XDR-TB, tuberculosis extremadamente resistente a los fármacos; Z, pirazinamida.

- En el caso de la tuberculosis extrapulmonar tal vez no sea factible la vigilancia bacteriológica y en tales situaciones habrá que valorar sobre bases clínicas y radiográficas la respuesta al tratamiento.

- La resistencia a fármacos puede ser primaria (presente en la cepa antes del tratamiento) o adquirida (surgió durante el tratamiento porque el régimen fue inadecuado o el enfermo no cumplió las órdenes terapéuticas).
- Durante el tratamiento, es importante la vigilancia minuciosa en busca de efectos tóxicos de los fármacos y en ellos se incluyen pruebas de función hepática, método basal y cada mes interrogar sobre la posibilidad de síntomas de hepatitis. Es necesario medir en forma seriada la función hepática durante el tratamiento en todo paciente de alto riesgo (como los ancianos o los que diario consumen bebidas alcohólicas).
- En el caso de personas con hepatitis sintomática y los que tienen incrementos notables (cinco a seis veces) de las concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa, se debe interrumpir el tratamiento y reiniciar el uso de los fármacos, uno cada vez, después de que se haya normalizado la función hepática.
- Tres consideraciones importantes asumen relevancia en el tratamiento antituberculoso en pacientes infectados de VIH: una frecuencia cada vez mayor de reacciones paradójicas; interacciones entre los fármacos antirretrovirales y las rifamicinas y aparición de monoresistencia a la rifampicina, con tratamientos intermitentes muy espaciados.

CUADRO 94-2 Diámetro de la reacción tuberculínica y tratamiento de la infección latente por TB

Grupo de riesgo	Diámetro de la reacción tuberculínica en mm
Pacientes infectados por VIH	≥5
Contactos muy cercanos de pacientes de TB	≥5[a]
Recipiente de órganos para trasplantes	≥5
Pacientes con lesiones fibróticas en radiografías	≥5
Pacientes con inmunodepresión, p. ej., debido al uso de glucocorticoides o inhibidores del factor de necrosis tumoral α	≥5
Pacientes con enfermedades médicas de alto riesgo[b]	≥5
Inmigrantes recientes (≤5 años) de países con alta prevalencia	≥10
Usuarios de fármacos inyectables	≥10
Personal de laboratorios de micobacteriología; residentes y empleados en ambientes de alto riesgo[c]	≥10
Niños <5 años de edad; niños y adolescentes expuestos a adultos en categorías de alto riesgo	≥10
Individuos de bajo riesgo[d]	≥15

[a] Los contactos negativos a la tuberculina y en particular los niños, deben ser sometidos a medidas profilácticas por dos a tres meses después de que terminó la fase de contacto, y después se repetirán TST. Si los resultados siguen siendo negativos se interrumpe la profilaxia. Los contactos infectados por VIH deben recibir un ciclo completo de tratamiento, independientemente de los resultados de TST.

[b] Estas condiciones incluyen silicosis y nefropatía terminal manejada por hemodiálisis.

[c] Se incluyen los establecimientos penitenciarios, residencias de ancianos, albergues y hospitales y otros centros de salud.

[d] Salvo con finalidades laborales (empleo) en que se prevé que se hará detección longitudinal con TST, no está indicado TST en estas personas de bajo riesgo. La decisión de emprender tratamiento se basa en consideraciones individuales de riesgo/beneficio.

Fuente: Adaptado de los *Centers for Disseases Control and Prevention*: eliminación de TB –opciones de tratamiento para la infección latente de tuberculosis (2011). Disponible en *http://www.cd.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintestresults.pdf.*

CUADRO 94-3 Regímenes farmacológicos para tratar infección tuberculosa latente (LTBI) en adultos[a]

Fármaco	Esquema de tratamiento	Duración	Comentarios
Isoniazida	300 mg/d (5 mg/kg) Alternativa: 900 mg dos veces por semana (15 mg/kg)	9 meses (aceptable por 6 meses)	Complementar con piridoxina (25-50 mg diarios). Los regímenes de dos veces por semana requieren seguimiento directo
Rifampicina	600 mg/d (10 mg/kg)	4 meses	Se requieren estudios más amplios de sensibilidad
Isoniacida más Rifapentina[b]	900 mg (15 mg/kg) por semana + 900 mg por semana	12 semanas	Se recomienda observación directa del tratamiento para el régimen de una vez por semana. Este régimen puede complementarse con piridoxina (25-50 mg/d).

Fuente: D Menzies *et al*.: *Ann Intern Med* 149:689, 2008; American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention /Infectous Diseases Society of America: *Am J Respir Crit Care Med* 167:603, 2003; y T Sterling *et al*.: *N Engl J Med* 365:2155, 2011.

[a] Adaptado del cuadro 205e1 en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19 ed.

[b] Este régimen no se recomienda para pacientes infectados por VIH que están recibiendo tratamiento antirretroviral o para mujeres embarazadas.

PREVENCIÓN

- *Vacunación:* el llamado bacilo de Calmette-Guérin (BCG), que es una cepa atenuada de *M. bovis,* protege a lactantes y niños de corta edad de las formas graves de TB (como meningitis y enfermedad miliar), y es recomendable para uso sistemático en países con una elevada prevalencia de TB.
- *Tratamiento de infección latente:* las personas elegibles para farmacoprofilaxia se identifican por medio de TST o IGRA. La positividad de las cutirreacciones se valoran por el tamaño de la reacción y el grupo de riesgo (cuadro 94-2). Se debe considerar el uso de farmacoterapia en personas con manifestaciones de infección latente (cuadro 94-3**)**. No se administra isoniacida a individuos con hepatopatía activa.

LEPRA

MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La lepra es una infección crónica no letal causada por *M. leprae,* bacteria intracelular obligada, que es prácticamente idéntica en su aspecto microscópico a otras micobacterias. El microorganismo es privativo de humanos, armadillos (en algunos sitios) y musgo esfagnal.

- No se ha podido cultivar *M. leprae in vitro*. El microorganismo tiene un tiempo de duplicación de dos semanas en ratones (en comparación de 20 min en el caso de *Escherichia coli* y un día, en el caso de *M. tuberculosis).*
- La lepra, que surge en zonas pobres y rurales, es una enfermedad de países en desarrollo; es difícil valorar su prevalencia global y, según algunas estimaciones, va de 0.6 a 8 millones de personas.
  - Más de 80% de los casos a nivel mundial aparecen en unos cuantos países: India, China, Myanmar, Indonesia, Nepal, Brasil, Nigeria y Madagascar.
  - En Estados Unidos casi 4 000 personas tienen lepra y cada año se notifica la aparición de 100 a 200 casos nuevos.
- No hay certeza de la vía de trasmisión, pero puede ser a través de gotitas nasales que viajan por el aire, contacto con tierra infectada o insectos vectores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro que va desde la enfermedad tuberculoide polar (TL) hasta la lepromatosa polar (LL), se acompaña de evolución que va desde máculas y pápulas localizadas y asimétricas hasta manifestaciones cutáneas generalizadas, simétricas, nodulares e induradas; un número cada vez mayor de bacterias y la desaparición de la inmunidad de tipo celular específica contra *M. leprae.* El pronóstico, las complicaciones y la intensidad del tratamiento antimicrobiano dependen del sitio que ocupe el paciente dentro del espectro clínico. El periodo de incubación varía de dos a 40 años, pero por lo común es de cinco a siete años.

Lepra tuberculoide (TL)

En el extremo menos grave del espectro de la enfermedad, la lepra tuberculoide ocasiona síntomas circunscritos a la piel y a los nervios periféricos.

- Se observan una o varias máculas o placas hipopigmentadas con bordes nítidos, hipoestésicas y en las que han desaparecido las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos. Son escasos o ausentes los AFB.
- Surge agrandamiento asimétrico de uno o varios nervios periféricos, más a menudo el cubital, la rama auriculomastoidea del plexo cervical, el ciático poplíteo y externo y el tibial posterior, que se acompañan de hipestesia y miopatía.

Lepra lepromatosa (LL)

En esta variante se observan con distribución simétrica, nódulos cutáneos, placas prominentes e infiltración dérmica difusa que ocasionan la facies leonina, alopecia de pestañas y cejas, orejas péndulas y exfoliación seca.

- En la piel, los nervios y todos los órganos, salvo en pulmones y SNC se identifican innumerables bacilos (incluso 10^9/g).
- El engrosamiento y el daño de los nervios por lo común es simétrico y son causados por la invasión de los bacilos.

COMPLICACIONES

- *Estados reactivos:* son estados inflamatorios frecuentes, mediados por mecanismos inmunitarios que ocasionan complicaciones considerables. El llamado eritema necrosante o fenómeno de Lucio (erythema nodosum leprosum) que se caracteriza por la aparición de pápulas eritematosas dolorosas que muestran resolución espontánea en término de casi una semana, se observa en alrededor de la mitad de los pacientes, cerca del polo LL del espectro de la enfermedad, en término de dos años de haber iniciado el tratamiento.
- *Extremidades:* la neuropatía ocasiona insensibilidad y afecta los receptores del tacto fino, el dolor y el calor. La mutilación del extremo distal de los dedos en la lepra es consecuencia de insensibilidad, traumatismos, infección secundaria y en la forma lepromatosa, un proceso osteolítico casi desconocido y a veces profundo.
- *Ojos:* ante la aparición de parálisis de pares craneales, la lepra puede complicarse con lagoftalmos e insensibilidad de la córnea, lo que ocasiona traumatismos, infecciones secundarias y en caso de no iniciar tratamiento, úlceras y opacidades de la córnea. En países de bajos ingresos la lepra es una causa importante de ceguera.
- *Abscesos en nervios:* los leprosos pueden presentar abscesos de nervios (muy a menudo el cubital) y obligan a la descompresión quirúrgica urgente para evitar secuelas irreversibles.

DIAGNÓSTICO

En la lepra tuberculoide hay que obtener un fragmento del borde de la lesión cutánea, cada vez más amplia. En la lepra lepromatosa, el estudio histopatológico de la piel inclusive de aspecto normal, genera resultados positivos. Las pruebas serológicas, las cutirreacciones y la reacción en cadena de polimerasa de la piel son poco útiles en el diagnóstico.

TRATAMIENTO LEPRA

FÁRMACOS

- La rifampicina (600 mg al día o mensualmente) es el único bactericida contra *M. leprae.* Véase la sección anterior sobre *M. tuberculosis* para mayores detalles en cuanto al uso de la rifampicina.
- La monoterapia con dapsona (50 a 100 mg/día) causa sólo un índice de recidiva por resistencia de 2.5%.
  - Uno de los efectos secundarios comunes con la dapsona es la disminución de las concentraciones de hemoglobina de casi 1 g/mL; en contadas ocasiones aparece el síndrome por sulfona (fiebre alta, anemia, dermatitis exfoliativa y un cuadro hemático similar al de la mononucleosis).
  - Es importante descartar la deficiencia de G6PD antes de usar dapsona, para evitar la anemia hemolítica.
- La clofazimina (50 a 100 mg/d, a razón de 100 mg, tres veces por semana o 300 mg al mes) es una anilina aminoquinona fenacínica que es apenas activa contra *M. leprae.* Entre sus efectos secundarios ocurre coloración rojo negruzca de la piel.

REGÍMENES Ante la poca certidumbre de las extensiones de la piel y el hecho de no poder acceder a estudios histopatológicos en muchos países en que la lepra es endémica, los regímenes terapéuticos se basan en el número de lesiones presentes.

- La *enfermedad oligobacilar* en adultos (<6 lesiones cutáneas) se trata con dapsona (100 mg/d) y rifampicina (600 mg c/mes, bajo supervisión) por seis meses o dapsona (100 mg/d) por cinco años. En el caso de una sola lesión, se recomienda la dosis única de rifampicina (600 mg), ofloxacino (400 mg) y minociclina (100 mg).
- La *enfermedad multibacilar* en adultos (≥6 lesiones cutáneas) se trata con dapsona (100 mg/d) a la que se agrega clofazimina (50 mg/d) (sin supervisión), además de la rifampicina (600 mg mensualmente), a la que se agrega clofazimina (300 mg mensualmente) (bajo supervisión) por uno a dos años.
  - Algunos expertos prefieren la rifampicina (600 mg/d) durante tres años y la dapsona (100 mg/d) permanentemente.
  - Se realiza vigilancia duradera porque puede ocurrir recidiva años después.
- *Estados reactivos*
  - Las lesiones que muestran riesgo de ulcerarse o en zonas de importancia estética se pueden tratar con glucocorticoides (40 a 60 mg/d por al menos 3 meses).
  - En caso de aparecer el eritema nudoso necrosante, y si persiste a pesar de dos ciclos breves de corticoesteroides (40 a 60 mg/d por una a dos semanas) se administra talidomida (100 a 300 mg por la noche). Ante la capacidad teratógena de la talidomida su uso está estrictamente regulado.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS (NTM)

Se conocen como micobacterias *no tuberculosas* o *atípicas* a aquellas diferentes del complejo de *M. tuberculosis* y *M. leprae* y están ampliamente distribuidas en la tierra y el agua.

MICROBIOLOGÍA

Las NTM, en general se diferencian, en formas de proliferación rápida o lenta (<7 días y ≥7 días, respectivamente). Ejemplos de proliferadores rápidos son *M. abscessus, M. fortuitum* y *M. chelonae;* entre el segundo grupo de proliferadores lentos están especies como *M. avium* y *M. intracellulare* (el complejo de *M. avium* o MAC), *M. kansasii, M. ulcerans* y *M. marinum.*

EPIDEMIOLOGÍA

Muchas de las NTM sólo en contadas ocasiones causan enfermedad en humanos, salvo que haya deficiencia de algún aspecto de las defensas del hospedador (como en el caso de la bronquiectasia) o tales defensas se trasgredan (como sería por inoculación durante técnicas como liposucción o traumatismos). La mayor parte de los trastornos micobacterianos no tuberculosos en Estados Unidos son causados por *M. kansasii,* MAC y *M. abscessus.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han identificado muchas especies de NTM, pero el cuadro inicial que ocasionan se puede subdividir, en términos generales, con base en el órgano u órganos afectados.

- La *enfermedad diseminada* es muy rara; incluso las personas con infección por VIH avanzada a menudo no presentan la infección por NTM diseminada, porque ha mejorado el tratamiento de la infección por VIH y se realiza profilaxia antimicobacteriana eficaz.
  - De forma típica, los microorganismos se propagan desde el intestino a la médula ósea y la corriente sanguínea, pero la enfermedad es indolente y se necesita que transcurran semanas o meses para que el paciente acuda al médico por un cuadro de malestar general, fiebre, pérdida de peso, organomegalia y linfadenopatía.
  - Es importante buscar defectos en la vía del interferon γ/interleucina-12 en los niños con afectación de ≥2 órganos o sistemas y ninguna causa yatrógena.
- Las *neumopatías* constituyen las infecciones por NTM más comunes en países industrializados. En Estados Unidos los microorganismos MAC son los patógenos que afectan con mayor frecuencia. Las personas acuden al médico después de tener meses o años con intentos de "aclarar" la garganta (carraspear), tener tos fastidiosa y fatiga cada vez más intensa. *M. kansaii* causa un síndrome similar al de la tuberculosis, hemoptisis, dolor torácico y neumopatía cavitada.
- La *linfodenopatía cervical aislada* es la infección más frecuente por NTM en niños de corta edad en Estados Unidos y suele ser causada por microorganismos MAC. De manera típica los ganglios son firmes e indoloros y se agrandan incluso sin que existan síntomas de orden general.
- La *enfermedad de piel y partes blandas* por lo común necesita de una solución de continuidad en la piel para que se introduzca el microorganismo. Especies diferentes de NTM, se vinculan con exposiciones específicas.
  - *M. fortuitum* está relacionado con infecciones propias de los baños de pies (pedicuros), en particular si antes de las manipulaciones hubo alguna abrasión cutánea (p. ej., en la fase de afeitar la pierna).
  - Las NTM de proliferación rápida intervienen en brotes de infección adquirida por contaminación de la piel por instrumentos quirúrgicos (en particular en cirugía estética), inyecciones u otras técnicas. De manera típica, las infecciones de esa índole se acompañan de nódulos subcutáneos dolorosos, eritematosos y que drenan secreción, por lo común sin fiebre ni síntomas generales acompañantes.
  - *M. marinum* se puede contagiar en piletas para criar peces, albercas, percebes y escamas de pescado. Por lo regular surgen pápulas o úlceras ("granuloma de piletas para criar peces") que evolucionan hasta llegar a la tendinitis y nódulos dolorosos en el brazo, con un cuadro similar al causado por *Sporothrix schenckii*. Las lesiones aparecen días o semanas después del contagio con el microorganismo.
  - *M. ulcerans* es un microorganismo acuático que aparece más bien en áreas tropicales y en particular en África. Por lo regular las lesiones cutáneas son úlceras "limpias" indoloras que se esfacelan y que ocasionan osteomielitis.

DIAGNÓSTICO

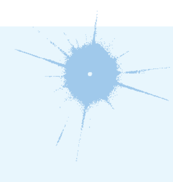
En forma semejante a lo que ocurre con *M. tuberculosis*, es posible detectar NTM en extensiones teñidas con fluorocromo o reactivos acidorresistentes de muestras clínicas, y se pueden cultivar en medios para micobacterias. La identificación de NTM de una muestra clínica puede reflejar colonización y obliga a valorar la importancia clínica del microorganismo.

- El aislamiento de NTM de muestras de sangre es prueba neta de enfermedad; muchas especies de NTM necesitan medios especiales si no proliferan en el medio corriente de sangre para cultivo.
- En Estados Unidos la *American Thoracic Society* publicó guías para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por NTM, en que se exige la presencia y proliferación de NTM en dos a tres muestras de esputo; positividad en la muestra de lavado broncoalveolar y una muestra para biopsia del parénquima pulmonar con inflamación granulomatosa o la detección de micobacterias en cortes y NTM en cultivo. Tales guías son específicas de NTM, pero también son válidas para *M. abscessus* y *M. kansasii* y otras micobacterias de esta categoría.
- El único antibioticograma indicado es el que valora la susceptibilidad de los miembros de MAC a la claritromicina y de *M. kansasii*, a la rifampicina.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR NTM

Las enfermedades por NTM tienen una evolución larga y por ello rara vez se necesita iniciar el tratamiento de urgencia antes de detectar la especie infectante.

- La infección por MAC obliga a usar varios fármacos que incluyen un macrólido (claritromicina o acitromicina), etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabutina). El tratamiento es duradero y por lo regular continúa dos meses después de la conversión de cultivos; casi siempre el ciclo completo dura al menos 18 meses.
- La neumopatía por *M. kansasii* es similar a la tuberculosis en varias formas y se le trata eficazmente con isoniacida (300 mg/d); rifampicina (600 mg/día) y etambutol (15 mg/kg al día). El tratamiento debe perdurar hasta que los cultivos resulten negativos por al menos un año.
- La enfermedad extrapulmonar causada por NTM de proliferación rápida suele ser tratada con buenos resultados con un macrólido y otro fármaco (el medicamento escogido se basa en la susceptibilidad *in vitro*). La neumopatía causada por *M. abscessus* es difícil de curar y obliga a menudo a emprender ciclos repetidos que incluyen un macrólido, junto con un fármaco por vía IV como la amikacina, un carbapenémico, cefoxitina o tigeciclina.
- La infección por *M. marinum* se trata eficazmente por cualquier combinación de un macrólido, etambutol y una rifamicina por uno a dos meses después de la resolución clínica de enfermedad aislada de partes blandas; en caso de afectación de tendones y huesos se necesitan ciclos más largos, a la luz de la evolución clínica.
- El tratamiento de infecciones causadas por otros NTM no se ha definido con tanta precisión, pero los macrólidos y los aminoglucósidos suelen ser eficaces, a los que se agregan otros fármacos, según convenga.



Para una revisión más detallada, véase Raviglione MC: Tuberculosis, cap. 202, p. 1102; Gelber RH: Lepra, cap. 203, p. 1122; Holland SM: Infecciones por micobacterias no tuberculosas, cap. 204, p. 1128; y O'Donnell MR, Reddy D, Saukkonen JJ: Antimicobacterianos, cap. 205e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

95 Enfermedad de Lyme y otras infecciones no sifilíticas por espiroquetas

BORRELIOSIS DE LYME

Microbiología y epidemiología

Borrelia burgdorferi, agente causal de enfermedad de Lyme, es una espiroqueta microaerófila trofoespecífica de difícil cultivo. La infección humana, o borreliosis de Lyme, es causada más bien por tres genoespecies patógenas: *B. burgdorferi sensu stricto* (en lo sucecivo referida como *B. burgdorferi*); *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii*.

- *B. burgdorferi* es el agente único de la borreliosis de Lyme en Estados Unidos; las tres genoespecies se identifican en Europa y las últimas dos, en Asia.

- La enfermedad de Lyme es el trastorno más común transmitido por vectores en Estados Unidos y cada año causa >300 000 casos.
  - Las garrapatas *Ixodes* transmiten la enfermedad.
  - *I. scapularis*, que también transmite la babesiosis y la anaplasmosis, está distribuida en estados del noreste y zona media occidental de ese país; *I. pacificus* se localiza en el estado del occidente norteamericano.
- El ratón de patas blancas es el hospedador preferido para las garrapatas en fases de larva y ninfa *I. scapularis*. Las garrapatas adultas prefieren al venado de cola blanca como hospedador.
- Las ninfas de garrapatas transmiten la enfermedad a humanos en los primeros meses del verano después de succionar sangre durante ≥24 horas.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Lyme suele comenzar con la fase de *eritema migratorio* (EM; etapa 1, infección localizada) antes de diseminarse (etapa 2), u originar infección persistente (etapa 3).

- *Etapa 1 (infección localizada)*: después de un periodo de incubación de tres a 32 días, aparece el eritema migratorio en el sitio de la picadura de la garrapata (por lo común en el muslo, la ingle o la axila) en 80% de los pacientes.
  - El cuadro clásico inicial incluye una mácula roja que se amplía poco a poco hasta formar una lesión anular con un borde externo rojo vivo y un centro más claro. También pueden observarse eritema central, induración, necrosis, cambios vesiculares y muchos anillos rojos sin la franja externa.
  - Muchos pacientes no recuerdan haber sido picados por una garrapata.
- *Etapa 2 (infección diseminada)*: ante el hecho de que algunos pacientes no perciben el eritema migratorio, muchos acuden a consulta en término de días o semanas después de la infección, con las lesiones cutáneas anulares secundarias, manifestaciones sistémicas inespecíficas, déficits neurológicos o manifestaciones cardiacas por diseminación hematógena.
  - Las manifestaciones inespecíficas incluyen cefalea intensa, rigidez mediana del cuello, fiebre, escalofríos, dolor musculoesquelético migratorio, artralgias, malestar y fatiga, manifestaciones que ceden en cuestión de unas semanas, incluso en personas sin tratamiento.
  - Los déficits neurológicos aparecen en casi 15% de los pacientes y pueden incluir meningitis; encefalitis; inflamación de pares craneales (neuritis) que incluye parálisis de ambos lados de la cara; radiculoneuropatía motora o sensitiva; mononeuritis múltiple; ataxia o mielitis. En el LCR se identifica pleocitis linfocítica (en promedio 100 leucocitos/μL) junto con mayores concentraciones de proteínas y concentraciones normales o un poco menores de glucosa.
  - En casi 8% de los pacientes hay afectación del corazón. El cuadro más común es el bloqueo auriculoventricular (AV) fluctuante, pero es posible la miopericarditis aguda. Esta afectación suele durar unas cuantas semanas, pero puede reaparecer en pacientes no tratados.
- *Etapa 3 (infección persistente)*: en Estados Unidos, casi 60% de personas no tratadas terminan por mostrar artritis manifiesta que suele consistir en ataques intermitentes de artritis oligoarticular en grandes articulaciones (en particular las rodillas) que duran semanas o meses.
  - El recuento celular en líquido sinovial varía de 500 a 110 000 leucocitos/μL (promedio, 25 000 células/μL) y la mayor parte de ellos son neutrófilos.
  - La artritis puede persistir pese a la erradicación de las espiroquetas, potencialmente o respuesta inmunitaria inducida por la infección o bien, por la retención de antígenos de espiroquetas.
  - Es menos frecuente la afectación crónica del sistema nervioso (como alguna encefalopatía sutil que afecta la memoria, el ánimo o el sueño; una neuropatía periférica). En Europa, se observa encefalomielitis intensa en la infección por *B. garinii*.
  - En Europa y Asia se observa acrodermatitis crónica atrófica que es una manifestación cutánea tardía, y que depende de la infección por *B. afzelii*.
- Síndrome posterior a enfermedad de Lyme: en los meses o años siguientes, 10% de los pacientes tienen dolor subjetivo, manifestaciones neurocognitivas o síntomas de fatiga, un síndrome indistinguible del síndrome de fatiga crónica y de la fibromialgia. No hay pruebas de que los síntomas mencionados son causados por la infección activa.

Diagnóstico

Las bases usuales para el diagnóstico son los datos de estudios serológicos combinados con un cuadro clínico compatible.

- Sólo 20 a 30% de los pacientes muestra resultados positivos de estudios serológicos hechos en muestras de fase aguda, en tanto que 70 a 80% muestra resultados positivos en las muestras de convalecencia obtenidas dos a cuatro semanas después. Las pruebas serológicas no discriminan entre la enfermedad activa y previa ya que la IgM e IgG pueden persistir por años después del tratamiento.
  - Se recomienda practicar análisis serológicos que consisten en una estrategia bifásica (detección con ELISA con confirmación de inmunotransferencia en casos con resultados positivos o equívocos) sólo en pacientes que tienen como mínimo, la posibilidad intermedia antes de la prueba, de tener enfermedad de Lyme.
  - Se cuantificarán IgM e IgG en los primeros dos meses de la enfermedad, lapso después del cual basta la identificación y cuantificación de IgG.
  - Los criterios adoptados de CDC en Estados Unidos dictan que la inmunotransferencia de IgM debe incluir como mínimo dos de tres bandas definidas y que la inmunotransferencia de IgG debe mostrar como mínimo cinco de las 10 bandas definidas, para que se considere la prueba como positiva.
- La reacción en cadena de polimerasa es muy útil en el líquido sinovial y es menos sensible en el LCR y es escasa o nula su utilidad en plasma u orina.
- A pesar de que es posible cultivar el microorganismo, tal método se reserva más bien para fines de investigación.

TRATAMIENTO BORRELIOSIS DE LYME

- La doxiciclina (100 mg c/12 h), es el fármaco más indicado para varones y mujeres no embarazadas, que tienen infección localizada o diseminada y también es eficaz contra la anaplasmosis (cap. 96).
  - Otros fármacos por usar son la amoxicilina (500 mg c/8 h); cefuroxima (500 mg cada 12 h), eritromicina (250 mg c/6 h), y macrólidos nuevos (de preferencia administrarlos en ese orden).
  - Salvo en casos de enfermedad neurológica y bloqueo AV de tercer grado, los fármacos por lo común se administran por VO.
  - Un ciclo de 14 días de tratamiento contra la infección localizada u otro de 21 días contra la infección diseminada por lo general es suficiente.
  - Casi 15% de los pacientes experimenta una reacción similar a la de Jarisch-Herxheimer durante las primeras 24 h de tratamiento.
- En el caso de enfermos con anomalías neurológicas objetivas (con la posible excepción de la parálisis facial aislada), se puede emprender el tratamiento con ceftriaxona por vía IV por 14 a 28 días. Otros fármacos por utilizar son cefotaxima o penicilina.
- Los pacientes con bloqueo AV de alto grado (intervalo PR, >0.3 s) deben recibir tratamiento IV cuando menos parte del ciclo, y se recomienda el monitoreo cardiaco.
- Los pacientes de artritis de Lyme deben recibir doxiciclina o amoxicilina por vía oral por 30 días.
  - En el caso de personas que no mejoran con los fármacos orales, conviene repetir el tratamiento con ceftriaxona por vía IV durante 28 días.
  - Si después del tratamiento persiste la inflamación articular pero se obtienen resultados negativos en estudio de PCR en busca de DNA de *B. burgdorferi* en líquido sinovial, se pueden obtener buenos resultados con antiinflamatorios o con sinoviectomía.
- En el caso de personas diagnosticadas con la forma crónica de la enfermedad de Lyme, no hay datos que demuestren que es útil la antibioticoterapia adicional.

Profilaxia

El riesgo de infección por *B. burgdorferi* después de una picadura comprobada de garrapata es tan pequeño que no está indicada sistemáticamente la profilaxia con antibióticos. Sin embargo, si se identifica una ninfa de *I. scapularis* adherida e ingurgitada o es difícil la vigilancia, se puede evitar eficazmente la enfermedad con una sola dosis de 200 mg de doxiciclina, en un plazo de 72 h de la picadura.

Pronóstico

El tratamiento temprano genera un pronóstico excelente y casi todos los pacientes se recuperan con déficits residuales mínimos o sin ellos.

TREPONEMATOSIS ENDÉMICAS

Microbiología y epidemiología

Las treponematosis endémicas (frambesia) (*Treponema pallidum* subespecie *pertenue*), sífilis endémica (*T. pallidum* subespecie *endemicum*) y pinta o mal del pinto (*T. carateum*), son enfermedades crónicas no venéreas que se adquieren en la niñez y son causadas por microorganismos muy similares al agente de la sífilis, *T. pallidum* subespecie *pallidum*.

- La enfermedad es transmitida por contacto directo.
- La estimación más reciente de la OMS (1997), sugirió que a nivel mundial aparecen 460 000 casos nuevos por año y hay una prevalencia de 2.5 millones de personas infectadas.
- La enfermedad se limita a personas en áreas rurales de naciones en desarrollo y emigrados recientes de tales regiones.

Manifestaciones clínicas

Las diferencias clínicas principales entre la sífilis venérea y las treponematosis no venéreas son que en estas últimas al parecer no existe transmisión congénita ni afectación del SNC. Sin embargo, las diferencias tal vez no sean del todo exactas.

- La *frambesia* se caracteriza por una o más lesiones primarias ("frambesia de origen") seguida de múltiples lesiones cutáneas diseminadas.
  - Se observa que tres a cuatro semanas después del contagio con el microorganismo el paciente presenta una pápula que se agranda, y se acompaña de linfadenopatía regional, para curar en forma espontánea en término de seis meses.
  - Las gomas tardías de la piel y huesos largos afectan a 10% de personas no tratadas y guardan semejanza con las lesiones destructivas de la lepra y la leishmaniosis.
- La *sífilis endémica* se localiza en sus comienzos en superficies mucocutáneas y mucosas. Surge en primer lugar una pápula en el interior de la boca, para después aparecer placas mucosas en la misma cavidad bucal y lesiones mucocutáneas que se asemejan a los condilomas planos de la sífilis secundaria. En la sífilis endémica son más frecuentes las gomas destructoras, osteítis y la llamada gangosa (destrucción de la nariz, el maxilar superior, el paladar duro y la faringe) que en la fase tardía de la frambesia.
- El *mal del pinto* o *pinta* es la más benigna de las infecciones treponematósicas porque no origina lesiones destructivas ni afecta tejidos, salvo la piel. Pasa por tres fases que se caracterizan por cambios intensos en el color de la piel.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico inicial, estudio con microscopio de campo oscuro, con material de raspado de lesiones y pruebas serológicas (al igual que se hace en la sífilis venérea).

TRATAMIENTO TREPONEMATOSIS ENDÉMICAS

El fármaco más indicado es la penicilina benzatínica (1.2 millones de unidades para adultos; 600 000 unidades para niños <10 años de edad). Una dosis de azitromicina (20 mg/kg, dosis máxima 2 g) también es eficaz y la doxiciclina probablemente sea una alternativa eficaz.

LEPTOSPIROSIS

Microbiología y epidemiología

Las leptospiras son espiroquetas que causan una zoonosis importante con manifestaciones clínicas muy amplias y diversas.

- Los roedores, en particular las ratas, son el reservorio más importante, pero la leptospirosis afecta a casi todas las especies de mamíferos. La transmisión puede ocurrir durante el contacto con orina, sangre o tejido de animales infectados o más a menudo, durante la exposición a ambientes contaminados (p. ej., durante actividades acuáticas recreativas).
- En todo el mundo ocurre en alrededor de 1 millón de casos por año, con una tasa de mortalidad cercana a 10%.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo promedio de incubación de cinco a 14 días la infección por *Leptospira* origina un cuadro subclínico, una enfermedad febril indiferenciada o la enfermedad de Weil (la forma más grave).

- La leptospirosis es una enfermedad bifásica. La fase *leptospirémica* inicial dura tres a 10 días y se caracteriza por fiebre; los microorganismos pueden cultivarse a partir de la sangre durante esta fase. Después de otros tres a 10 días se resuelve en los síntomas (la fase *inmunitaria*) y pueden cultivarse la *Leptospira* desde la orina.
  - Sólo la fase inicial mejora con antibioticoterapia. Entre los signos físicos inespecíficos pueden estar hiperemia conjuntival, eritema faríngeo no exudativo, mialgias a la palpación, linfadenopatía, crepitantes en la auscultación pulmonar, ictericia, meningismo e hiporreflexia o arreflexia (en particular en las piernas).
- La leptospirosis grave, a menudo conocida como *síndrome de Weil*, consiste en la tríada de hemorragia, ictericia e insuficiencia renal aguda. Hasta 50% de los pacientes fallecen por choque séptico con falla de múltiples órganos, o hemorragia pulmonar, de tubo digestivo, vías urinarias y piel.

Diagnóstico

Un antecedente apropiado de exposición en combinación con manifestaciones de leptospirosis sugiere el diagnóstico clínico y guía las pruebas confirmatorias.

- El diagnóstico definitivo depende de la demostración del microorganismo por aislamiento en cultivo (que puede requerir semanas o meses) o un resultado de PCR positivo o bien, la seroconversión o incremento ≥4 veces en los títulos de anticuerpos.
  - Las leptospiras pueden cultivarse de la sangre y el LCR en los primeros siete a 10 días de la enfermedad.
  - Los cultivos de orina son positivos en la segunda semana de la enfermedad.

TRATAMIENTO LEPTOSPIROSIS

- El inicio rápido de la antibioticoterapia probablemente acorta la evolución de la leptospirosis grave y evita la evolución de la enfermedad poco intensa.
- Para la enfermedad leve, se recomienda el tratamiento por VO con doxiciclina, azitromicina, ampicilina o amoxicilina. En regiones donde son co-endémicas las enfermedades por rickettsias, el fármaco preferido es doxiciclina o azitromicina.
- En el caso de enfermedad grave se inicia el tratamiento parenteral con penicilina o cefotaxima o doxiciclina. Desde un punto de vista pragmático, en la leptospirosis grave se inicia el tratamiento parenteral empírico con fármacos de amplio espectro antes de confirmar el diagnóstico.

FIEBRE RECURRENTE

Microbiología

Borrelia recurrentis causa una fiebre recurrente transmitida por piojos corporales (LBRF). Las espiroquetas se introducen no por la mordedura misma, sino por el frotado de las heces del insecto en el sitio de la picadura en respuesta a la irritación. La fiebre recurrente por garrapatas (TBRF), zoonosis

transmitida comúnmente por la picadura de varias garrapatas *Ornithodoros,* es causada por múltiples especies de *Borrelia*. *B. miyamotoi* puede causar fiebre recurrente, pero se transmite a seres humanos a partir de otros mamíferos mediante la picadura por la garrapata *Ixodes scapularis*, que también transmite *B. burgdorferi* y otras enfermedades transmitidas por picadura de garrapata.

Epidemiología

La transmisión de LBRF actualmente se limita a Etiopía y a los países adyacentes, con epidemias que ocurren durante hambrunas, desastres naturales y guerras. TBRF se presenta en todo el mundo, siendo África la más afectada. En Estados Unidos, la mayor parte de los casos son ocasionados por *B. hermsii* y *B. turicatae* que ocurre en la región occidental de Estados Unidos y Canadá.

Manifestaciones clínicas

- TBRF y LBRF se manifiestan con inicio súbito de periodos febriles leves separados con periodos en los que cursan afebriles por unos cuantos días.
  - En LBRF, el primer episodio de fiebre persiste por tres a seis días y se continúa con un episodio más leve.
  - En TBRF, ocurren múltiples periodos febriles que duran de uno a tres días.
  - En ambas formas, la duración del periodo afebril varía de 4 a 14 días.
- Además de la fiebre, los pacientes a menudo desarrollan cefaleas, mialgias, náusea, dolor abdominal (por hepatoesplenomegalia) y artralgias.
  - Son comunes las petequias, equimosis y epistaxis en LBRF, pero no en TBRF.
  - En TBRF son comunes las manifestaciones neurológicas localizadas (p. ej., parálisis de Bell, sordera, trastornos visuales).

Diagnóstico

En pacientes con antecedentes compatibles (p. ej., patrón característico de fiebre y exposición a piojos del cuerpo o garrapatas de cuerpo blando, una o dos semanas antes de iniciar la enfermedad). La confirmación por laboratorio se establece mediante la detección o aislamiento de espiroquetas de la sangre durante un episodio febril. El examen microscópico de extendidos delgados de sangre sometidos a tinción de Wright o de Giemsa proporcionan resultados positivos si la concentración de espiroquetas es $\geq 10^5$/mL.

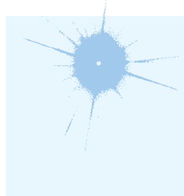
- Las técnicas de PCR pueden revelar espiroquetas entre los episodios febriles.
- La confirmación serológica de la infección se ve limitada por resultados positivos falsos y por mala sensibilidad.

TRATAMIENTO FIEBRE RECURRENTE

- Una dosis de doxiciclina (200 mg VO), tetraciclina (500 mg VO) o penicilina G (400 000 a 800 000 U IM) es eficaz para el tratamiento de LBRF. Un ciclo de tetraciclina por 10 días (500 mg c/6 h) o doxiciclina (100 mg c/12 h) es el tratamiento preferido para TBRF; la eritromicina (500 mg c/6 h) es una alternativa cuando existen contraindicaciones para las tetraciclinas. La reacción de Jarisch-Herxheimer tiene una incidencia cercana a 80% en pacientes con LBRF y cercana a 50% en TBRF y se manifiesta con escalofríos, fiebre e hipotensión en las 2 a 3 h siguientes al inicio de la antibioticoterapia. Dado que algunos casos son letales, los pacientes deben vigilarse por varias horas después de administrar la primera dosis de antibióticos.
- Poco se sabe con respecto al tratamiento para las infecciones por *B. miyamotoi*, pero probablemente sea suficiente el apego a las guías terapéuticas para la enfermedad de Lyme.

Pronóstico

La tasa de mortalidad para LBRF y TBRF no tratadas es de 10 a 70% y de 4 a 10%, respectivamente. Con tratamiento, la tasa de mortalidad es de 2 a 5% para LBRF y <2% para TBRF.



Para una revisión más detallada, véase Lukehart SA: Treponematosis endémicas, cap. 207e; Hartskeerl RA, Wagenaar JFP: Leptospirosis, cap. 208, p. 1140; Barbour AG: Borreliosis, cap. 209, p. 1146; y Steere AC: Borreliosis de Lyme, cap. 210, p. 1149, en Harrison, *Principios de medicina interna,* 19a ed. Para una revisión más detallada de sífilis véase el capítulo 83 en este manual.

96 Rickettsiosis

Microbiología

Las rickettsias son cocobacilos gramnegativos intracelulares obligados y bacilos cortos, transmitidos por lo común por garrapatas, ácaros, pulgas o piojos vectores. Salvo en el caso del tifus transmitido por piojos, los humanos son hospedadores accidentales.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas iniciales de todas las ricketsiosis agudas son similares en los primeros cinco días e incluyen síntomas inespecíficos: fiebre, cefalea y mialgias con náuseas o sin ellas, vómito y tos. Al evolucionar la enfermedad, varían de una entidad a otra las manifestaciones (incluida la aparición de máculas, maculopápulas o vesículas; escaras; neumonitis y meningoencefalitis) (véase el **cuadro 96-1** y más detalles, adelante).

FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS Y ÁCAROS

FIEBRE EXANTEMÁTICA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS (RMSF)

Epidemiología

La RMSF, causada por *R. rickettsii,* ocasiona la tasa más alta de mortalidad entre todas las rickettsiosis.

- En Estados Unidos la prevalencia alcanza su máximo en los estados de la zona centro/sur y sureste, y muchos de los casos se manifiestan entre mayo y septiembre.
- Surge un cuadro raro inicial de RMSF fulminante, con frecuencia en varones negros con deficiencia de G6PD.
- La RMSF se transmite por diferentes garrapatas en áreas geográficas diversas, p. ej., la garrapata del perro norteamericano (*Dermacentor variabilis*) transmite RMSF en los dos tercios orientales de Estados Unidos y en California, y la garrapata de la madera, de las Montañas Rocosas (*D. Andersoni)* transmite RMSF en la zona occidental de Estados Unidos.

Patogenia

Las rickettsias son inoculadas por la garrapata después de ≥6 h de succionar sangre, se propagan por un mecanismo linfohematógeno e infectan innumerables focos de células endoteliales vecinas. La mayor permeabilidad vascular, con edema, hipovolemia e isquemia ocasionan daño de tejidos y órganos.

CUADRO 96-1 **Manifestaciones de algunas infecciones por rickettsias**

Enfermedad	Microorganismo	Transmisión	Áreas geográficas	Periodo de incubación en días	Duración en días	Exantema, %	Escara, %	Linfadenopatía[a]
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	Picadura de garrapata: *Dermacentor andersoni, D. variabilis*	Estados Unidos	2-14	10-20	90	<1	+
		Amblioma cajennense, A. aureolatum	América del Centro/Sur					
		Rhipicephalus sanguineus	México, Brasil, Estados Unidos					
Rickettsiosis exantemática de Conor	*R. conorii*	Picadura de garrapata: *R. sanguineus, R. pumilio*	Sur de Europa, África, Oriente Cercano, Asia Central	5-7	7-14	97	50	+
Enfermedad exantemática	*R. parkeri*	*A. maculatum*	Estados Unidos, América del Sur	2-10	6-16	88	94	++
Fiebre por garrapata africana	*R. africae*	Picadura de garrapata: *A. Hebraeum, A. variegatum*	África subsahariana, Países de la Cuenca del Caribe	4-10	4-19	50	90	++++
Rickettsiosis exantemática	*R. akari*	Picadura de ácaro: *Liponyssoides sanguineus*	Estados Unidos, Ucrania, Turquía, México, Croacia	10-17	3-11	100	90	+++
Linfadenopatía transmitida por garrapatas	*R. slovaca*	Picadura de garrapata: *Dermacentor marginatus, D. reticularis*	Europa	7-9	17-180	5	100	++++
Fiebre exantemática transmitida por pulgas	*R. felis*	Pulgas (mecanismo no precisado): *Ctenocephalides felis*	Nivel mundial	8-16	8-16	80	15	–

(*continúa*)

CUADRO 96-1 Manifestaciones de algunas infecciones por rickettsias (*Continuación*)

Enfermedad	Microorganismo	Transmisión	Áreas geográficas	Periodo de incubación en días	Duración en días	Exantema, %	Escara, %	Linfadenopatía[a]
Tifus epidémico	*R. prowazekii*	Heces de piojos: *Pediculus humanus corporis;* pulgas y piojos de ardillas voladoras o recrudescencia	Nivel mundial	7-14	10-18	80	Ninguna	–
Tifus murino	*R. typhi*	Heces de pulga: *Xenopsylla cheopis, C. felis,* otros	Nivel mundial	8-16	9-18	80	Ninguna	–
Ehrlichiosis monocitotrópica humana	*Ehrlichia chaffensis*	Picadura de garrapata: *Amblyomma americanum, D. variabilis*	Estados Unidos	1-21	3-21	26	Ninguna	++
Ehrlichiosis Ewingii	*E. ewingii*	Picadura de garrapata: *A. americanum*	Estados Unidos	1-21	4-21	0	Ninguna	
Ehrliquiosis innominada	Agentes similares a *E. muris*	Picadura de garrapata: *Ixodes scapularis*	Estados Unidos	Desconocido	3-14	Ninguno	Ninguna	
Anaplasmosis granulocitotrópica humana	*Anaplasma phagocytophilum*	Picadura de garrapata: *Ixodes scapularis, I. ricinus, I. pacificus, I. Persulcatus*	Estados Unidos, Europa y Asia	4-8	3-14	Rara	Ninguna	–
Enfermedad innominada	*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*	Picadura de garrapata: *I. scapularis, Haemaphysalis concinna*	Europa, China	≥ 8	11-75	10	Ninguna	

Tifus tsutsugamushi	*Orientia tsutsugamushi*	Picadura de ácaros: *Leptotrombidium deliense*, otros	Asia, Australia, Nueva Guinea, Islas del Pacífico	9-18	6-21	50	35	+++
Fiebre Q	*Coxiella burnetii*	Inhalación de aerosoles de material obstétrico infectado (ovejas, perras, y otras); ingestión de leche o productos lácteos infectados	Nivel mundial excepto Nueva Zelanda, Antartida	3-30	5-57	<1	Ninguna	–

[a] ++++, intensa; +++, notable; ++, moderada; +, presente en una pequeña proporción de casos; –, no constituye un signo sobresaliente.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de una semana (varía de dos a 14 días). Después de tres días de síntomas inespecíficos en la mitad de los enfermos surge un exantema caracterizado por máculas, en las muñecas y tobillos, que se propaga al resto de las extremidades y al tronco.

- Al final las lesiones se transforman en petequias en 41 a 59% de los pacientes, en el sexto día de la enfermedad o después de esa fecha en casi 74% de todos los casos que incluyen exantema. Después del quinto día las petequias se manifiestan en palmas y plantas en 43% de los pacientes, pero no se observa dicha afectación en 18 a 64% de los enfermos.
- Los pacientes pueden presentar hipovolemia, hiperazoemia prerrenal, hipotensión, edema pulmonar no cardiógeno, insuficiencia renal, daño hepático y afectación del corazón, con arritmias. La hemorragia es poco común, pero puede ser una consecuencia letal del daño vascular profundo.
- La afectación del SNC que se manifiesta en las formas de encefalitis, déficits neurológicos focales o meningoencefalitis es un factor determinante del pronóstico. En la meningoencefalitis, en el LCR surge como dato importante la pleocitosis con predominio de mononucleares o neutrófilos, mayores concentraciones de proteína y concentraciones normales de glucosa.
- Los datos de estudios de laboratorio pueden incluir mayores concentraciones plasmáticas de los reactivos de fase aguda como la proteína C reactiva, hipoalbuminemia, hiponatremia y mayores niveles de creatina cinasa.

Pronóstico

Sin tratamiento el paciente por lo común fallece en término de ocho a 15 días; la RMSF fulminante puede causar la muerte en término de cinco días. El índice de mortalidad es de 3 a 5%, por el retraso en el diagnóstico, a pesar de que se cuenta con antibióticos eficaces. Quienes sobreviven un ataque de RMSF por lo común recobran el estado de salud que tenían.

Diagnóstico

En término de los primeros tres días es difícil el diagnóstico porque sólo 3% de los enfermos muestran la triada clásica de fiebre, exantema y el antecedente confirmado de exposición a garrapatas. Al aparecer el exantema habrá que considerar la posibilidad de que se trate de una rickettsiosis.

- El estudio inmunohistológico de una muestra cutánea de biopsia obtenida de un exantema es el único método diagnóstico útil durante la fase aguda de la enfermedad; su sensibilidad es de 70% y su especificidad de 100%.
- Los estudios serológicos que más a menudo se practican, como la inmunofluorescencia indirecta (IFA) se tornan positivos siete a 10 días después del comienzo de la enfermedad, y suele corroborarse el título diagnóstico ≥1:64.

TRATAMIENTO FIEBRE EXANTEMÁTICA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

- La doxiciclina (100 mg c/12 h VO o IV) es el tratamiento más indicado para niños y adultos, pero no para embarazadas y personas alérgicas a dicho fármaco, quienes deben recibir cloranfenicol.
- El tratamiento se continúa hasta que el paciente no tiene fiebre y ha mejorado durante dos o tres días.

OTRAS FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

- *R. conorii* causa rickettsiosis en la zona meridional de Europa, en África y en Asia. El nombre de la infección por dicho microorganismo varía con cada región (fiebre exantemática del Mediterráneo o Kenia por garrapatas).
  - La enfermedad se caracteriza por fiebre alta, exantema y en algunas situaciones una escara de la inoculación (*mancha negra*) en el sitio de picadura de la garrapata.
  - En personas con diabetes, alcoholismo o insuficiencia cardiaca se observa una forma grave de la enfermedad con una tasa de mortalidad cercana a 50%.

- *R. africae* causa fiebre por picadura de garrapata africana, la cual ocurre en el África subsahariana y en el Caribe; es una enfermedad leve que se caracteriza por fiebre, cefalea, costras y linfadenopatía regional.
- La fiebre exantemática transmitida por garrapatas se diagnostica con base en el cuadro clínico y epidemiológico; el diagnóstico se confirma por estudios serológicos o la detección de las rickettsias.

TRATAMIENTO OTRAS FIEBRES MANCHADAS POR PICADURA DE GARRAPATA

Son eficaces para el tratamiento doxiciclina (100 mg VO c/12 h por uno a cinco días); ciprofloxacino (750 mg c/12 h VO por cinco días) o cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día VO por siete a 10 días). Las mujeres embarazadas deben recibir tratamiento con josamicina (3 g por día VO por cinco días).

RICKETTSIOSIS EXANTEMÁTICA

Epidemiología

La rickettsiosis exantemática es causada por *R. akari*, y perpetuada por ratones y sus ácaros. Identificada de manera predominante en la ciudad de Nueva York, se ha notificado su presencia en otras zonas urbanas y rurales en Estados Unidos, en Ucrania, Croacia, México y Turquía.

Manifestaciones clínicas

En el sitio de la picadura del ácaro se forma una pápula, y en la siguiente fase de su evolución se transforma en una vesícula central, para cambiar a una escara negra encostrada e indolora, rodeada de una franja eritematosa, acompañada de agrandamiento (linfadenomegalia) de los ganglios que reciben linfa de la zona de la escara.

- Después de un periodo de incubación de 10 a 17 días, el comienzo de la enfermedad se caracteriza por malestar general, escalofríos, fiebre, cefalea y mialgias.
- Entre el segundo y el sexto días de la enfermedad aparecen máculas, que evolucionan y se transforman sucesivamente en pápulas, vesículas y costras, que sanan sin dejar cicatrices.
- Sin tratamiento, la fiebre dura seis a 10 días.

TRATAMIENTO RICKETTSIOSIS EXANTEMÁTICA

La doxiciclina es el fármaco más indicado para el tratamiento.

RICKETTSIOSIS DEL GRUPO DE TIFUS POR PULGAS Y PIOJOS

TIFUS MURINO ENDÉMICO (TRANSMITIDO POR PULGAS)

Etiología y epidemiología

El tifus murino endémico, causado por *R. typhi*, tiene a la rata como reservorio y es transmitido por pulgas.

- Los humanos se infectan cuando en una lesión pruriginosa por la picadura se rascan y extienden heces de pulga llenas de *Rickettsia*; con menor frecuencia la propia picadura de pulga transmite a los microorganismos o se inhalan rickettsias en aerosol, de las heces secas de pulga.
- En Estados Unidos el tifus endémico aparece más bien en las zonas meridionales de Texas y de California; se le observa en áreas cálidas (a menudo costeras) en todos los trópicos y zonas subtropicales.
- A menudo el paciente no recuerda que alguna pulga le haya picado, pero en 40% de los casos, se menciona la exposición a animales como gatos, zarigüeyas, mapaches, mofetas y ratas.
- Entre los factores de riesgo de que surja enfermedad grave están senectud, cuadros primarios subyacentes y tratamiento con una sulfonamida.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas prodrómicos que surgen uno a tres días antes del comienzo repentino de escalofríos y fiebre, incluyen cefalea, mialgias, y artralgias; las náuseas y el malestar general casi indefectiblemente aparecen en los comienzos de la enfermedad.

- El exantema se manifiesta desde el inicio (por lo común, en promedio, unos cuatro días después de que comenzaron los síntomas) en 13% de los pacientes; dos días después, la mitad de los demás pacientes muestran maculopápulas que abarcan el tronco en mayor grado que las extremidades, pocas veces son de tipo petequial, y en raras ocasiones afectan la cara, las palmas o las plantas.
- La afectación de pulmones es frecuente y origina una tos pertinaz no productiva en 35% de los pacientes. Prácticamente 25% de los enfermos a quienes se practican radiografías tiene densidades en los campos pulmonares causados por neumonía intersticial, edema pulmonar y derrames pleurales.
- Entre las anomalías en estudios de laboratorio están anemia, leucopenias en los comienzos de la evolución, leucocitosis a finales de ella, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, incremento leve de las concentraciones de aminotransferasas en hígado e hiperazoemia prerrenal.
- Entre las complicaciones pueden estar insuficiencia respiratoria, hematemesis, hemorragia cerebral y hemólisis.
- Sin tratamiento, la duración de la enfermedad es de alrededor de 12 días, en promedio (límites, nueve a 18 días).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en datos del cultivo, reacción en cadena de polimerasa, estudios serológicos con adsorción cruzada en sueros de la fase aguda y de la convalecencia o técnicas inmunohistológicas. Pero muchos de los pacientes reciben tratamiento empírico.

TRATAMIENTO TIFUS MURINO ENDÉMICO (TRANSMITIDO POR PULGAS)

La doxiciclina (100 mg c/12 h por siete a 15 días) es eficaz; si está contraindicada, cabe recurrir al ciprofloxacino.

TIFUS EPIDÉMICO (TRANSMITIDO POR PIOJOS)

Etiología y epidemiología

El tifus epidémico es causado por *R. prowazekii* y es transmitido por el piojo corporal del hombre. Las ardillas voladoras de la zona oriental y sus pulgas y piojos perpetúan a *R. prowazekii* dentro del ciclo zoonótico.

- Los piojos permanecen en las ropas en casos de desaseo, en particular en climas más fríos, o clásicamente en épocas de guerras o desastres naturales.
- Los piojos se alimentan de sangre en personas con tifus epidémico para después defecar y expulsar el microorganismo en el sitio de la picadura en su siguiente ingestión de sangre. El paciente se autoinocula el microorganismo durante el rascado de la lesión.
- La *enfermedad de Brill-Zinsser* es una forma recidivante y leve de tifus epidémico, cuya aparición años después del cuadro agudo sugiere que *R. prowazekii* permanece inactiva en el hospedador y que se reactiva cuando se deteriora la inmunidad.

Manifestaciones clínicas

Se manifiesta en forma repentina, a base de fiebres altas, postración, cefalea intensa, tos y mialgias graves. Es también frecuente que surja fotofobia con hiperemia conjuntival y dolor de los ojos.

- En la mitad superior del tronco, por el quinto día de la enfermedad aparece un exantema que se propaga para abarcar toda la superficie corporal excepto la cara, las palmas y las plantas.
- En casos graves hay confusión y coma, necrosis cutánea y gangrena de la yema de los dedos.
- Sin tratamiento, la enfermedad culmina en la muerte en siete a 40% de los casos. Los pacientes terminan por mostrar insuficiencia renal, afectación de múltiples órganos y manifestaciones neurológicas sobresalientes.

Diagnóstico

El tifus endémico a veces es diagnosticado en forma errónea y se le etiqueta como fiebre tifoidea. El diagnóstico se basa en estudios serológicos, inmunohistoquímicos o detección del microorganismo en un piojo que se recupere en un paciente.

TRATAMIENTO TIFUS EPIDÉMICO (TRANSMITIDO POR PIOJOS)

La doxiciclina (100 mg c/12 h) se administra dos o tres días después de que la fiebre mostró defervescencia, aunque una sola dosis de 200 mg ha resultado eficaz en situaciones epidémicas.

TSUTSUGAMUSHI

- *Orientia tsutsugamushi*, el agente del tsutsugamushi, es transmitido por larvas de ácaros o niguas en entornos en que proliferan la vegetación de matorrales.
- La enfermedad surge durante la estación húmeda. Tiene carácter endémico en la zona oriental y sur de Asia, norte de Australia e islas del Pacífico.
- La clásica descripción de un caso comprende la escara en el sitio en que se alimentó la nigua, linfadenopatía regional y maculopápulas, signos que rara vez aparecen en personas indígenas de tales regiones; los pacientes provenientes de países del Hemisferio Occidental por lo común no presentan los tres signos anteriores. Los casos graves incluyen encefalitis y neumonía intersticial.
- El tsutsugamushi se diagnostica por técnicas serológicas (IFA, inmunoperoxidasa indirecta y enzimoinmunoensayo); también es eficaz el análisis de las escaras y la sangre por medio de PCR.

TRATAMIENTO TSUTSUGAMUSHI

Es eficaz la doxiciclina (100 mg c/12 h) siete a 15 días o cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día) o un ciclo de tres días de azitromicina (500 mg diariamente).

EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS

Las picaduras de garrapatas transmiten a los humanos dos especies diferentes de *Ehrlichia* y otra especie de *Anaplasma* (todos microorganismos intracelulares obligados) y causan infecciones que pueden ser graves y prevalentes.

EHRLICHIOSIS MONOCITOTRÓPICA HUMANA (HME)

Etiología y epidemiología

HME (*human monocytotropic ehrlichiosis*) es causada por *Ehrlichia chaffeensis* y en Estados Unidos por lo común aparece en los estados de la zona sureste, centro/sur y mitad de la costa Atlántica de mayo a julio. La incidencia puede llegar a 414 casos por 100 000 personas.

- *E. chaffeensis* es transmitida por la garrapata tejana (*A. americanum*) y el principal reservorio es el venado de cola blanca.
- Muchos de los pacientes son de género masculino y la mediana de edad es de 52 años; 60% de los pacientes son varones.
- *E. ewingii* ocasiona una enfermedad semejante a la causada por *E. chaffeensis,* pero de menor intensidad.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas e incluyen fiebre (96%), cefalea (72%), mialgias (68%) y malestar general (77%). A veces aparecen náuseas, vómitos, diarrea, tos, exantemas y confusión.

- La mediana del periodo de incubación es de ocho días.
- El trastorno puede ser grave: incluso 49% de los pacientes necesitan ser hospitalizados y en promedio 2%, fallecen. Entre las complicaciones están un síndrome similar al choque tóxico, el síndrome de disfunción respiratoria del adulto, meningoencefalitis, infección fulminante y hemorragia.
- A menudo ocurre leucopenia (61%), trombocitopenia (73%) y mayores concentraciones de aminotransferasas séricas (84%).

Diagnóstico

HME puede ser letal, y por tal razón se necesita antibioticoterapia con base en el diagnóstico clínico, sobre bases empíricas. Se pueden emprender estudios de PCR antes de comenzar la antibioticoterapia o el serodiagnóstico retrospectivo para detectar mayores títulos de anticuerpos. En <10% de las extensiones de sangre periférica se identifican mórulas.

TRATAMIENTO EHRLICHIOSIS MONOCITOTRÓPICA HUMANA

La administración de doxiciclina (100 mg VO o IV c/12 h) o tetraciclina (250-500 mg VO c/6 h) es eficaz y debe continuarse por tres a cinco días después de que la fiebre desapareció.

ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA (HGA)

Etiología y epidemiología

HGA es causada por *Anaplasma phagocytophilum* y en Estados Unidos su ataque abarca principalmente estados de la zona noroccidental y superior de la zona media occidental.

- La distribución geográfica es semejante a la que muestra la enfermedad de Lyme y la infección por *Babesia microti*, porque comparten a la garrapata *I. scapularis* como vectora.
- La incidencia de HGA alcanza su máximo en mayo a julio, pero la enfermedad puede aparecer en cualquier época del año.
- La epidemiología de HGA similar a la de HME, afectándose más a menudo los varones (59%) y personas de edad avanzada (mediana de edad, 51 años).

Manifestaciones clínicas

Ante los elevados índices de seroprevalencia en áreas endémicas, parece que gran parte de las personas terminan por mostrar infecciones subclínicas.

- Después de un periodo de incubación de cuatro a ocho días las personas muestran fiebre (75 a 100%), mialgias (77%), cefalea (82%) y malestar general (97%).
- A menudo en sujetos ancianos aparecen complicaciones graves como insuficiencia respiratoria, un síndrome similar al choque tóxico e infecciones oportunistas.
- En los estudios de laboratorio se advierte que aparecen leucopenia (55%), trombocitopenia (75%) y mayores concentraciones de aminotransferasas séricas (83%).

Diagnóstico

Es importante considerar la posibilidad de HGA en personas con cuadros similares a la gripe (influenza) de mayo a diciembre y en los que tienen cuadros intensos atípicos de enfermedad de Lyme.

- Las extensiones de sangre periférica pueden demostrar la presencia de mórulas en neutrófilos en 20 a 75% de las infecciones.
- El diagnóstico se confirma por medio de PCR antes de la antibioticoterapia, o estudios serológicos retrospectivos en que se identifique un incremento ≥4 veces en el título de anticuerpos.

TRATAMIENTO ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA

La doxiciclina (100 mg VO c/12 h) es eficaz y hace que en la mayor parte de los pacientes la fiebre ceda en término de 24 a 48 h. Las embarazadas y los niños <8 años de vida pueden ser tratados con rifampicina.

Prevención

Se evita la aparición de HME y HGA al impedir la picadura de garrapatas en áreas endémicas, por el uso de ropas protectoras y repelentes de dichos artrópodos, la búsqueda minuciosa de su presencia después de exposición y la eliminación inmediata de las garrapatas adheridas.

FIEBRE Q

Microbiología

Coxiella burnetii, el agente etiológico de la fiebre Q, es un cocobacilo pleomórfico pequeño con una pared gramnegativa, que prolifera a nivel intracelular.

Epidemiología y patogenia

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial. Muchos de los casos de infección en humanos provienen del contagio de ganado vacuno, ovino y caprino; otros animales también actúan como vectores de la transmisión o reservorios de la enfermedad.

- *C. burnetii* se localiza en el útero y las mamas de hembras infectadas de mamíferos. El embarazo reactiva al microorganismo y aparece en gran número en la placenta. En el parto, el microorganismo se dispersa en la forma de aerosol y una vez que el sujeto inhala tal emisión surge la infección.
- Están en riesgo de presentar la fiebre los trabajadores de rastros, veterinarios, granjeros y otras personas en contacto con animales infectados y en particular con recién nacidos o productos infectados de la concepción.
- En Estados Unidos cada año se identifican 28 a 54 casos; en Australia hay 30 casos por millón de personas al año.

Manifestaciones clínicas

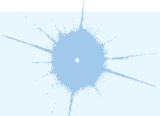
El cuadro inicial específico de la fiebre Q aguda difiere con cada área geográfica (p. ej., neumonía en Nueva Escocia y hepatitis granulomatosa en Marsella); la fiebre Q crónica casi siempre conlleva la posibilidad de endocarditis.

- *Fiebre Q aguda*: después de un periodo de incubación de tres a 30 días pueden aparecer síndromes similares a resfriado, fiebre duradera, neumonía, pericarditis, hepatitis, miocarditis, meningoencefalitis e infección durante el embarazo.
  - Las manifestaciones suelen ser inespecíficas (p. ej., fiebre, fatiga, cefalea, escalofríos, diaforesis, náuseas, vómitos, diarrea, tos y a veces exantemas).
  - En las radiografías en sujetos en zonas endémicas, las opacidades redondeadas y múltiples sugieren fuertemente neumonía por fiebre Q.
  - El recuento leucocítico suele ser normal, pero hay trombocitopenia. En la fase de recuperación surge a veces trombocitosis reactiva.
  - Después de la fiebre Q (síndrome de fatiga después de fiebre Q) surge fatiga duradera junto con un conjunto de manifestaciones inespecíficas (como cefaleas, mialgias y artralgias).
- *Fiebre Q crónica*: en forma típica, las personas con endocarditis por *C. burnetii* han tenido desde antes valvulopatía cardiaca, inmunodepresión o insuficiencia renal crónica.
  - La fiebre no aparece o es febrícula, y las personas pueden estar enfermas por >1 año antes del diagnóstico.
  - Las vegetaciones valvulares se identifican mejor en la ecocardiografía transesofágica y no con la ecocardiografía transtorácica, que identifica las vegetaciones sólo en 12% de los casos. Las vegetaciones difieren de las que aparecen en la endocarditis bacteriana de otras causas y se manifiestan en la forma de nódulos cubiertos de endotelio en la válvula.
  - Es importante sospechar la existencia de la enfermedad en todo paciente en quienes los cultivos no señalen microorganismos de la endocarditis.
  - A pesar de que se puede aislar *C. burnetii* con una técnica de centrifugación y cultivo, no se permite a muchos laboratorios intentar el aislamiento por la naturaleza fuertemente contagiosa de la Coxiella. Cabe recurrir a PCR del tejido o muestra de biopsia pero el método diagnóstico más usado es el serológico y el más indicado es IFA.

TRATAMIENTO FIEBRE Q

- La fiebre Q aguda es tratada con doxiciclina (100 mg c/12 h por 14 días).
  - Las quinolonas también son eficaces.
  - Si se diagnostica fiebre Q durante el embarazo habrá que administrar hasta el término de la gestación trimetoprim-sulfametoxazol.

- Los fármacos recomendados para tratar la fiebre Q crónica son la doxiciclina (100 mg c/12 h) y la hidrocloroquina (200 mg tres veces al día; se conservan las concentraciones plasmáticas en 0.8-1.2 μg/mL) por 18 meses.
  - *In vitro*, la hidroxicloroquina hace que la doxiciclina se torne bactericida contra *C. burnetii*.
  - Es importante seleccionar la concentración inhibitoria mínima (MIC) de doxiciclina del microorganismo del paciente y medir en forma seriada las concentraciones séricas, con el objetivo de que la proporción MIC de doxiciclina/concentración sérica sea ≥1.
  - Se advierte a los pacientes la posibilidad de que aparezca fotosensibilidad y el riesgo de toxicidad en la retina, con el tratamiento.
  - Las personas que no reciben doxiciclina/hidroxicloroquina deben ser tratadas, como mínimo, con dos fármacos que tengan actividad contra *C. burnetii*. Se han obtenido buenos resultados con la combinación de rifampicina (300 mg una vez al día) y doxiciclina (100 mg c/12 h) o ciprofloxacino (750 mg c/12 h).
    - Este régimen alternativo debe interrumpirse cuando disminuyen las concentraciones de anticuerpos IgG en cuatro veces un año más tarde, cuando hayan desaparecido la fase II de anticuerpos IgM y los pacientes se encuentren clínicamente estables.



Para una revisión más detallada, véase Walker DH, Dumler JS, Marrie T: Rickettsiosis, cap. 211, p. 1154, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

97 *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* sp. y *Chlamydia pneumoniae*

Mycoplasma pneumoniae, *Legionella* sp. y *Chlamydia pneumoniae* a menudo se agrupan en conjunto como las causas más importantes de neumonía "atípica" extrahospitalaria (para una revisión de las enfermedades urogenitales por *Mycoplasma*, véase el capítulo 83).

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Los micoplasmas, con un diámetro de sólo 150 a 350 nm, son los microorganismos vivos de menor tamaño que se conocen. Los datos de secuencia genómicos obtenidos de muchas especies han permitido definir el grupo mínimo de genes necesarios para la vida celular. Los micoplasmas, al no tener una pared y estar delimitados sólo por una membrana plasmática, colonizan superficies mucosas de los aparatos respiratorio y urogenital.

Epidemiología

M. pneumoniae está distribuido a nivel mundial y no sigue ningún perfil estacional. La infección ocasiona afectación de las vías respiratorias superiores con una frecuencia 20 veces mayor que la de neumonía.

- La infección se contagia por inhalación de aerosoles con un periodo de incubación de dos a cuatro semanas.
- *M. pneumoniae* causa, en promedio, 23% de los casos de neumonía extrahospitalaria en los adultos.

Manifestaciones clínicas

El cuadro inicial no permite diferenciar entre la neumonía por *M. pneumoniae* y la causada por otras bacterias.

- La infección aguda por *M. pneumoniae* se manifiesta en forma de un síndrome inespecífico de vías respiratorias altas, con faringitis, traqueobronquitis, sibilancias o estas dos últimas.
- La neumonía aparece en tres a 13% de pacientes infectados. La manifestación inicial más común es la tos no productiva. También son frecuentes cefalea, malestar general, escalofríos y fiebre.
- En la exploración física, hay sibilancias o estertores crepitantes en casi 80% de los pacientes.
- Por lo común, el cuadro sintomático muestra resolución en término de dos a tres semanas, y la administración de antimicrobianos adecuados acorta significativamente la duración de la enfermedad clínica.
- En contadas ocasiones la infección culmina en una enfermedad muy grave (crítica) y raras veces el sujeto muere.
- Las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae* son relativamente raras, pero incluyen erupciones cutáneas (p. ej., eritema multiforme mayor, erupciones); manifestaciones neurológicas (como encefalitis, síndrome de Guillain-Barré; encefalomielitis desmielinizante aguda); artritis séptica (en particular en sujetos con hipogammaglobulinemia) y manifestaciones hematológicas (como anemia hemolítica, coagulopatía).

Diagnóstico

El cuadro clínico, los estudios de laboratorio no microbiológicos y las radiografías de tórax no son útiles para diferenciar entre neumonía por *M. pneumoniae* y la de otros orígenes.

- Es posible diagnosticar por medio de análisis de PCR de secreciones del aparato respiratorio la infección aguda por *M. pneumoniae*, y tal método tiene una sensibilidad de 65 a 90% y especificidad de 90 a 100%.
- El cultivo de *M. pneumoniae* (que necesita un medio especial) no es recomendable para el diagnóstico corriente, porque su sensibilidad es de ≤60% y la proliferación de los microorganismos necesita de varias semanas.
- Para el estudio serológico en busca de anticuerpos IgM e IgG contra *M. pneumoniae* se necesitan muestras de suero de fase aguda y de convalecencia, razón por la cual es menos útil para el diagnóstico de infecciones activas. Además, los anticuerpos IgM contra *M. pneumoniae* persisten incluso 12 meses después de la infección aguda.
- No se recomienda medir los títulos de crioaglutinina para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae* porque sus resultados son inespecíficos.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR *M. PNEUMONIAE*

- Entre las opciones de antibióticos están los macrólidos (azitromicina, 500 mg VO por un día, seguida de 250 mg por cuatro días); tetraciclinas (doxiciclina, 100 mg VO c/12 h por 10 a 14 días) y fluoroquinolonas con actividad en aparato respiratorio (levofloxacino, 500 a 750 mg VO diariamente por 10 a 14 días).
- *No* se recomiendan ciprofloxacino ni ofloxacino, por sus elevadas concentraciones inhibidoras mínimas contra *M. pneumoniae*.

BACTERIAS DEL GÉNERO *LEGIONELLA*

Microbiología

Son bacilos aerobios gramnegativos intracelulares que crecen en agar de extracto de levadura de carbón amortiguada (BCYE). *L. pneumophila* causa 80 a 90% de casos de enfermedad humana por *Legionella* e incluye 16 serogrupos; los serogrupos 1, 4 y 6 son los más comunes.

Epidemiología

- Las bacterias del género *Legionella* se encuentran en agua fresca y en fuentes de agua construidas por seres humanos. Los brotes epidémicos se han rastreado a sistemas de agua potable y rara vez a torres de enfriamiento.

- El microorganismo se transmite a individuos principalmente a través de broncoaspiración, pero puede transmitirse por aerosoles y por destilación directa hacia los pulmones durante las manipulaciones de la vía respiratoria.
- La *Legionella* es la cuarta causa más común de neumonía extrahospitalaria, representando dos a 13% de los casos. Causa 10 a 50% de los casos de neumonía nosocomial si el sistema de agua hospitalario se encuentra colonizado con el microorganismo.
- Los pacientes con neumopatía crónica, con antecedente de tabaquismo, de edad avanzada, con inmunodepresión o dados de alta en fecha reciente del hospital se encuentran en riesgo particular para padecer la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

La legionellosis se manifiesta como una enfermedad aguda, febril, que cede en forma espontánea (fiebre de Pontiac) o forma de neumonía (enfermedad del legionario).

- La fiebre de Pontiac es una enfermedad pseudogripal con periodo de incubación de 24 a 48 h. En 97% de los casos ocurre malestar general, fatiga y mialgias. También son muy comunes la fiebre, escalofríos y cefaleas, pero no se desarrolla neumonía. La enfermedad cede en forma espontánea y no requiere antibioticoterapia. La recuperación tarda unos cuantos días.
- La enfermedad del legionario es más grave que otras neumonías atípicas y es probable que ocasione hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.
  - Después de un periodo habitual de incubación de dos a 10 días, se desarrollan síntomas inespecíficos (p. ej., fiebre, malestar general, fatiga, cefalea, anorexia) que se continúan con tos que suele ser leve y sólo ligeramente productiva. El dolor torácico y las molestias gastrointestinales pueden ser prominentes.
  - Las manifestaciones radiológicas son inespecíficas, pero se ocurre derrame pleural en 28 a 63% de los pacientes al momento de la hospitalización.
  - La enfermedad del legionario no se diferencia con facilidad de la neumonía por otras causas con base en las manifestaciones clínicas, pero la diarrea, confusión, fiebre >39°C, hiponatremia, incremento de las concentraciones de aminotransferasas y creatinfosfocinasa, hematuria, hipofosfatemia se han documentado con mayor frecuencia que en otras neumonías.
  - Las infecciones extrapulmonares son consecuencia de diseminación hematógena y más a menudo afectan al corazón (p. ej., miocarditis, pericarditis).

Diagnóstico

El uso de pruebas para *Legionella* (en especial la prueba de antígeno urinario de *Legionella*) se recomienda para pacientes con neumonía extrahospitalaria.

- Las muestras de esputo o de broncoscopia pueden ser sometidas a tinción con anticuerpos fluorescentes directos (DFA) y cultivo.
  - La prueba de DFA es rápida y específica, pero es menos sensible que el cultivo.
  - Los cultivos en medio BCYE (con antibióticos para suprimir la flora que pudiera actuar como competencia) requiere tres a cinco días para volverse positivo.
- La confirmación serológica requiere la comparación de muestras de fase aguda y de convalecencia. La detección del incremento necesario en cuatro veces a menudo requiere 12 semanas, pero un solo título de 1:256 es evidencia presuncional para enfermedad del legionario.
- La prueba de antígeno en orina es rápida, de bajo costo, fácil de realizar, seguida sólo del cultivo en términos de sensibilidad y con elevada especificidad. Es útil sólo para el serogrupo 1 de *L. pneumophila*, el cual causa 80% de los casos de enfermedad.
  - El antígeno urinario es detectable tres días después del inicio de la enfermedad y por lo general desaparece en dos meses, aunque el resultado positivo puede prolongarse si el paciente recibe tratamiento con glucocorticoides.
  - La prueba no se afecta por la administración de antibióticos.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR *LEGIONELLA*

- Los nuevos macrólidos (p. ej., azitromicina, 500 mg/día VO, considerando la duplicación de la primera dosis o la claritromicina en dosis de 500 mg c/12 h IV o VO) o bien, la administra-

ción de fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacina en dosis de 750 mg/día IV o 500 mg/día VO o bien, moxifloxacina, 400 mg/día VO) son los tratamientos más eficaces.
  - En los casos graves, es útil la rifampicina (300 a 600 mg c/12 h) en combinación con cualquiera de las clases farmacológicas.
  - Las alternativas incluyen tetraciclinas (doxiciclina en dosis de 100 mg c/12 h IV o VO).
- Los hospedadores con buena respuesta inmunitaria deben recibir tratamiento por 10 a 14 días, pero los individuos con inmunodepresión y con enfermedad avanzada deben recibir un ciclo terapéutico de tres semanas.
  - Es adecuado un ciclo terapéutico de cinco a 10 días con azitromicina, por la semivida prolongada del fármaco.
  - La respuesta clínica suele ocurrir en tres a cinco días después del inicio del tratamiento parenteral, momento en el cual puede modificarse a tratamiento por VO.

Pronóstico

Las tasas de mortalidad se acercan a 80% en pacientes con inmunodepresión que no reciben tratamiento oportuno. En hospedadores con buena respuesta inmunitaria, la mortalidad es de casi 31% sin tratamiento, pero varía de 0 a 11% con el tratamiento apropiado y oportuno. La fatiga, debilidad y síntomas neurológicos pueden persistir por más de un año.

CHLAMYDIA PNEUMONIAE

Epidemiología

C. pneumoniae es una causa común de enfermedad respiratoria en seres humanos, principalmente en adultos jóvenes.

- Las tasas de seroprevalencia de 40 a 70% demuestran que C. *pneumoniae* tiene una distribución mundial. La seropositividad se detecta por primera vez en la edad escolar y después se incrementa en 10% por década.
- Se ha discutido intensamente la participación de *C. pneumoniae* en la enfermedad ateroesclerótica, pero los estudios de tratamiento a gran escala han establecido duda sobre la participación causal de este microorganismo en la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la infección por *C. pneumoniae* incluye faringitis aguda, sinusitis, bronquitis y neumonía.

- La neumonía por *C. pneumoniae* se comporta como la ocasionada por *M. pneumoniae*. Los pacientes tienen antecedente de síntomas de infección de vías respiratorias altas, fiebre, tos seca, mínimos datos a la auscultación, infiltrados segmentarios pequeños en la radiografía de tórax y ausencia de leucocitosis.
  - Las infecciones primarias suelen ser más graves que las reinfecciones.
  - Los pacientes de edad avanzada pueden tener enfermedad grave.

Diagnóstico

La serología es el medio clínico más útil para el diagnóstico de infección por *C. pneumoniae*.

- El diagnóstico de infección por *C. pneumoniae* requiere demostrar un incremento de cuatro veces en los títulos entre las muestras de suero de fase aguda y de convalecencia.
- El cultivo del microorganismo es difícil y no se intenta de manera sistemática. Los análisis de PCR para *C. pneumoniae* se encuentran disponibles sólo con fines de investigación.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *C. PNEUMONIAE*

- Se recomienda la administración de eritromicina o tetraciclina (2 g por día por 10 a 14 días).
- Fármacos alternativos incluyen otros macrólidos (p. ej., azitromicina) o quinolonas (p. ej., levofloxacina).



Para una revisión más detallada, véase Yu VL, Pedro-Botet ML, Lin YE: Infección por *Legionella*, cap. 184, p. 1014; Hardy RD: Infecciones por micoplasmas, cap. 212, p. 1163; Gaydos CA, Quinn TC: Infecciones por clamidias, cap. 213, p. 1165, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

98 *Chlamydia trachomatis* y *C. psittaci*

MICROBIOLOGÍA

- Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas que poseen tanto DNA como RNA (una característica que las distingue de los virus) y tienen una pared celular similar a las de las bacterias gramnegativas.
- Estos microorganismos tienen un ciclo de reproducción complejo y existen de dos formas.
  - El *cuerpo elemental* (la forma infecciosa) está adaptado para la supervivencia extracelular, en tanto que el *cuerpo reticular* está adaptado para la supervivencia intracelular y la multiplicación.
  - En las primeras 18 a 24 h después de infectar a la célula, los cuerpos reticulados se han reproducido y se han comenzado a condensar en cuerpos elementales que son liberados para infectar a otras células o personas.
- Hay tres especies de clamidias que infectan al ser humano, a saber: *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci* y *C. pneumoniae.*
  - Las pruebas de fijación de complemento (CF) y los enzimoinmunoanálisis que detectan lipopolisacárido permiten identificar clamidias sólo al nivel de género.
  - La prueba de microinmunofluorescencia (MIF) permite distinguir entre las tres especies.
  - Véase el capítulo 97 para una revisión más amplia.

INFECCIONES POR *C. TRACHOMATIS*

INFECCIONES GENITALES, INCLUIDO EL GRANULOMA VENÉREO

Véase el capítulo 83.

TRACOMA Y CONJUNTIVITIS POR INCLUSIÓN DEL ADULTO (AIC)

Etiología

- El tracoma es una conjuntivitis crónica causada por los serotipos de *C. trachomatis* A, B, Ba y C. La transmisión ocurre a través del contacto con la secreción ocular de pacientes infectados, que también puede ser transmitida por las moscas.
- La AIC es una infección ocular aguda que ocurre en adultos expuestos a secreciones genitales infectadas y en sus recién nacidos. Esta infección es causada por cepas de *C. trachomatis* de transmisión sexual, por lo general serogrupos de D a K.

Epidemiología

El tracoma es una causa principal de ceguera infecciosa prevenible y han resultado afectados alrededor de 6 millones de pacientes. En las regiones superendémicas del norte de África y el África Subsahariana, el Medio Oriente y regiones de Asia, la prevalencia de tracoma es de casi 100% hacia el tercer año de edad. Es frecuente la reinfección y la infección persistente.

Manifestaciones clínicas

Tanto el tracoma como la AIC se manifiestan clínicamente como conjuntivitis caracterizada por pequeños folículos linfoides en la conjuntiva, aunque el tracoma suele comenzar de manera inconstante antes de los dos años de edad.

- Con la evolución, hay una infiltración leucocítica inflamatoria y vascularización superficial (formación de paño) de la córnea.
  - La cicatrización termina por distorsionar los párpados, al invertir las pestañas y al producir abrasión del globo ocular (triquiasis y entropión).
  - El epitelio corneal con el tiempo se ulcera y ocurre cicatrización y ceguera subsiguientes.
  - La destrucción de las células caliciformes, los conductos lagrimales y las glándulas ocasiona un síndrome de ojo seco (xerosis), con la resultante opacidad corneal y las úlceras bacterianas secundarias en la córnea.
- La AIC es una conjuntivitis folicular unilateral aguda con linfadenopatía preauricular y se presenta de un modo similar a la conjuntivitis aguda debida a adenovirus o virus del herpes simple (HSV).
  - La inflamación corneal se pone de manifiesto en las opacidades definidas, las erosiones epiteliales punteadas y la vascularización corneal superficial.
  - Si no se trata, la enfermedad puede persistir de semanas a dos años.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico se basa en la presentación de dos de los siguientes signos: folículos linfoides en la conjuntiva tarsiana superior, cicatrización conjuntival característica, paño vascular o folículos del limbo.

- Las inclusiones por clamidia intracitoplásmicas se observan en 10 a 60% de los frotis conjuntivales teñidos con la técnica de Giemsa en los niños con inflamación grave.
- Sin embargo, las pruebas de amplificación de ácido nucleico de clamidia son más sensibles para detectar la infección.

TRATAMIENTO TRACOMA Y CONJUNTIVITIS POR INCLUSIÓN DEL ADULTO

- La AIC responde a la azitromicina (una dosis única VO de 1 g) o a la doxiciclina (100 mg VO c/12 h por siete días). Es necesario tratar a las parejas sexuales para evitar la reinfección ocular o la infección genital por clamidia.

INFECCIONES POR *C. PSITTACI*

Etiología y epidemiología

La mayor parte de las especies de aves pueden albergar *C. psittaci* pero las aves psitácidas (p. ej., papagayos, periquitos) son las infectadas con más frecuencia; las infecciones humanas son infrecuentes y sólo se presentan como una zoonosis.

- La exposición es máxima en los trabajadores avícolas y en los propietarios de mascotas aviares.
- *C. psittaci* está presente en las secreciones nasales, heces, tejidos y plumas de aves infectadas y se transmite al ser humano por el contacto directo con aves infectadas o por la inhalación de aerosoles. Nunca se ha documentado la transmisión de una persona a otra.

- Como resultado de la cuarentena de aves importadas y de las mejores medidas higiénicas y veterinarias, hoy día son infrecuentes los brotes y los casos esporádicos de psitacosis y se han confirmado <50 casos en Estados Unidos cada año.

Manifestaciones clínicas

La psitacosis en el ser humano puede tener una gravedad fluctuante que va desde las infecciones asintomáticas o leves hasta la neumonía atípica primaria aguda (que puede ser letal en 10% de los casos no tratados) hasta la neumonía crónica grave.

- Después de un periodo de incubación >5 a 19 días, los pacientes presentan fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas intensas, hepatomegalia o esplenomegalia y síntomas del aparato digestivo.
- Las complicaciones cardiacas pueden ser endocarditis y miocarditis.

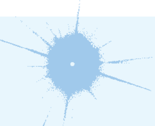
Diagnóstico

Este diagnóstico se confirma mediante pruebas serológicas.

- El estudio diagnóstico de referencia es la prueba de MIF.
- Cualquier título de anticuerpo >1:16 o un incremento de cuatro tantos entre muestras de suero pares de fase aguda y de fase convaleciente, en combinación con un síndrome clínicamente compatible, se puede utilizar para diagnosticar psitacosis.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *C. PSITTACI*

- La tetraciclina (250 mg VO c/6 h durante tres semanas) es el antibiótico de elección.
- La eritromicina (500 mg VO c/6 h) es un compuesto alternativo.



Para una revisión más detallada, véase Gaydos CA, Quinn TC: Infecciones por clamidias, cap. 213, p. 1165, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

99 Infecciones por herpesvirus

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

MICROBIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los virus del herpes simple HSV-1 y HSV-2 son DNAvirus lineales, de cadena doble que comparten una homología de secuencia de casi 50%. La exposición a HSV en las mucosas o en las zonas de piel con abrasión permite la entrada del virus y su reproducción en células de la epidermis y la dermis antes de la infección de células neuronales y de que se presente una infección latente en los ganglios.

- La reactivación se presenta cuando se reanuda la expresión normal del gen viral con la reaparición del virus en las mucosas.

- Tanto la inmunidad mediada por anticuerpo como la mediada por células (incluida la inmunidad de tipo específico) tienen importancia clínica.

EPIDEMIOLOGÍA

HSV-1 se adquiere con mayor frecuencia y a una edad más temprana que HSV-2. Más de 90% de los adultos tienen anticuerpos contra HSV-1 hacia la quinta década de vida. Por lo general, los anticuerpos a HSV-2 no se detectan hasta la adolescencia y se correlacionan con la actividad sexual. La seroprevalencia de HSV-2 es más elevada en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados; hasta 60% de las mujeres embarazadas en África subsahariana son seropositivas.

- HSV es transmitido por el contacto con lesiones activas o con el virus que se elimina de las superficies mucocutáneas de las personas asintomáticas.
- La reactivación de HSV es muy frecuente: el DNA de HSV puede detectarse en 20 a 30% de los días por PCR; los episodios de reactivación genital persisten por <6 h.
- El reservorio considerable de portadores no identificados y la reactivación asintomática frecuente de HSV-2 han fomentado la diseminación continua de HSV en todo el mundo.
- Las infecciones por HSV2 se asocian con incremento de dos a cuatro veces en la adquisición del VIH-1; de hecho, 33 a 50% de las infecciones por VIH-1 pueden atribuirse a HSV-2 en varones que tuvieron sexo con varones y en la población de África subsahariana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los dos subtipos de virus pueden causar infecciones genitales y bucofaciales no distinguibles. En general, HSV-2 genital tiene el doble de probabilidades de reactivarse que HSV-1 genital y la infección por HSV-2 recidiva con una frecuencia ocho a 10 veces mayor. En cambio, la infección bucolabial por HSV-1 recidiva con más frecuencia que la infección bucolabial por HSV-2. El periodo de incubación para la infección primaria con cualquiera de los virus es de uno a 26 días (mediana de seis a ocho días).

Infecciones bucofaciales

La infección primaria por HSV-1 produce gingivoestomatitis, faringitis y hasta dos semanas de fiebre, malestar, mialgias, imposibilidad para comer y adenopatía cervical, con lesiones en paladar, encías, lengua, labios, cara, faringe posterior o pilares amigdalinos y faringitis exudativa esporádica.

- La reactivación de HSV por ganglios del trigémino se relaciona con la excreción viral asintomática en la saliva, las ulceraciones de la mucosa intrabucal o las úlceras del borde bermellón del labio en la piel facial externa.
  - Cincuenta a 70% de los pacientes se someten a descompresión de la raíz nerviosa del trigémino y 10 a 15% de los pacientes que se someten a extracción dental presentan herpes bucolabial con una mediana de tres días después del procedimiento.
  - La reactivación de HSV-1 o VZV en la porción mandibular del nervio facial producen parálisis fláccida (parálisis de Bell).
- Los pacientes inmunodeprimidos pueden tener una infección grave que se extiende hacia la mucosa y la piel y ocasiona friabilidad, necrosis, hemorragia, dolor o incapacidad para comer o beber.
- Los pacientes con dermatitis atópica también pueden presentar infección bucofacial grave por HSV (eccema herpético), con lesiones cutáneas considerables y diseminación visceral esporádica.
- La infección por HSV es el fenómeno desencadenante en cerca de 75% de los casos de eritema multiforme.

Infecciones genitales (cap. 83)

El herpes genital primario en su primer episodio se caracteriza por fiebre, cefalea, malestar y mialgias. Los síntomas locales predominantes son dolor, prurito, disuria, secreción vaginal y uretral y linfadenopatía inguinal dolorosa.

- Los pacientes con infección previa por HSV-1 tienen un trastorno más leve.
- Las infecciones por reactivación suelen ser asintomáticas o pueden ocasionar lesiones genitales o uretritis con disuria.

- Aun sin ningún antecedente de coito rectal, las lesiones perianales pueden presentarse como resultado de la latencia establecida de la infección genital previa en el dermatoma sacro.

Panadizo

En la infección por HSV del dedo de la mano, los pacientes presentan edema de inicio brusco, eritema, dolor y lesiones vesiculosas o pustulosas en las puntas de los dedos que a menudo se confunden con las lesiones de la infección bacteriana piógena. Son frecuentes fiebre, linfadenitis y linfadenopatía epitroclear y axilar.

Herpes del gladiador

La infección por HSV causada por traumatismo en la piel durante la lucha puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo pero suele afectar tórax, oídos, cara y manos.

Infecciones oculares

HSV es la causa más frecuente de ceguera corneal en Estados Unidos.

- La queratitis por HSV se presenta con inicio agudo de dolor, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones corneales dendríticas. Los glucocorticoides tópicos pueden exacerbar la enfermedad. Las recidivas son frecuentes.
- Otras manifestaciones son coriorretinitis y retinitis necrosante aguda.

Infecciones del sistema nervioso central y periférico

En Estados Unidos, HSV es causa de 10 a 20% de todos los casos de encefalitis viral esporádica y 95% de estos casos se deben a HSV-1 (sea infección primaria o reactivada). La incidencia anual estimada es de 2.3 casos por 1 millón de personas.

- Los pacientes acuden con fiebre de inicio agudo y síntomas y signos neurológicos focales, sobre todo en el lóbulo temporal. En los casos graves, pueden detectarse eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo a consecuencia de la necrosis hemorrágica.
- Dada la potencial gravedad de la infección, el tratamiento antiviral debe iniciarse en forma empírica hasta que se confirme el diagnóstico o se establezca un diagnóstico alternativo.
- La meningitis por HSV, que suele presentarse asociada a infección primaria de los genitales por HSV, es una enfermedad aguda que se resuelve espontáneamente y que se manifiesta por cefaleas, fiebre y fotofobia leve que dura dos a siete días.
  - De los casos de meningitis aséptica, tres a 15% se deben a HSV.
  - HSV es la causa más frecuente de meningitis linfocítica recidivante (meningitis de Mollaret).
- La disfunción autonómica causada por HSV o VZV muy a menudo afecta a la región del sacro, produciendo entumecimiento, sensación de hormigueo de las nalgas o las zonas perineales, retención urinaria, estreñimiento e impotencia.
  - Los síntomas tardan días o semanas en resolverse.
  - En casos raros, la mielitis transversa o el síndrome de Guillain-Barré se presenta tras la infección por HSV.

Infecciones viscerales

La infección de órganos viscerales por HSV suele deberse a viremia; la afectación multiorgánica es frecuente, pero en ocasiones sólo el esófago, el pulmón o el hígado resultan dañados.

- En la esofagitis por HSV, los pacientes presentan odinofagia, disfagia, dolor subesternal, adelgazamiento y múltiples ulceraciones ovales sobre una base eritematosa. Es necesario detectar HSV para distinguir esta entidad de la esofagitis por otras causas (p. ej., esofagitis por *Candida*).
- La neumonitis por HSV es poco común excepto en pacientes con inmunodepresión grave y da por resultado neumonitis necrosante focal con una tasa de mortalidad >80%.
- La infección hepática por HSV ocurre principalmente en pacientes inmunodeficientes y se acompaña de fiebre, de incrementos súbitos de las concentraciones de bilirrubina y de aminotransferasa séricas así como leucopenia (<4 000 leucocitos/μL).

Infecciones neonatales

La frecuencia de infecciones viscerales o del sistema nervioso central es máxima en lactantes infectados por HSV de <6 semanas de edad; la tasa de mortalidad sin tratamiento es de 65%.

- La infección suele adquirirse durante el periodo perinatal por el contacto con las secreciones genitales infectadas durante el parto.
- Cerca de 50 a 70% de los casos se deben a HSV-2. El riesgo aumenta 10 veces en los lactantes que nacen de una madre que recientemente ha adquirido HSV.

DIAGNÓSTICO

La valoración microscópica, el cultivo viral, el estudio serológico y la PCR son clínicamente útiles para diagnosticar infección por HSV.

- Sea cual sea el método de detección, la sensibilidad es mayor para las lesiones vesiculosas que para las ulcerosas de la mucosa, en la enfermedad primaria más que en la recidivante y en pacientes inmunodeficientes más que en los inmunocomprometidos.
- La PCR es muy sensible para detectar HSV y se debe utilizar cuando sea posible.
- Un frotis de Tzanck (raspados de la base de las lesiones teñidos con técnica de Giemsa) para detectar células gigantes o inclusiones intranucleares características de las infecciones por HSV y VZV tiene un bajo grado de sensibilidad; su empleo precisa de profesional clínico con experiencia en esta técnica.
- Se pueden utilizar las pruebas serológicas para demostrar la exposición previa a HSV; no se dispone de ningún método de detección de IgM fiable para definir la infección por HSV aguda.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE

- En el cuadro 99-1 se detalla la quimioterapia antiviral para la infección por HSV.
  - Todos los antivirales autorizados para uso contra HSV inhiben la DNA polimerasa viral.
  - Aciclovir se puede cristalizar en el parénquima renal y ocasionar insuficiencia renal transitoria; este fármaco se debe administrar en el curso de 1 h en pacientes bien hidratados.
  - Las cepas de HSV resistentes a aciclovir son poco comunes pero se han identificado, principalmente en pacientes inmunodeficientes. En general, estas cepas también son resistentes a valaciclovir y famciclovir, que tienen un mecanismo de acción similar.

PREVENCIÓN

El uso de formas de anticoncepción de barrera, en concreto preservativos, disminuye la posibilidad de transmisión de HSV, sobre todo durante la excreción asintomática del virus. El tratamiento diario crónico con valaciclovir también puede ser parcialmente eficaz para disminuir la adquisición de HSV-2, sobre todo en mujeres susceptibles.

VIRUS DE VARICELA-ZOSTER

MICROBIOLOGÍA Y PATOGENIA

El virus de varicela-zoster (VZV), un virus de DNA de doble cadena de la familia Herpesviridae, tiene un ciclo patógeno similar al de HSV. La infección primaria se transmite por vías respiratorias. El virus se reproduce y produce viremia, lo cual se refleja en las lesiones cutáneas difusas y dispersas de la varicela; luego establece latencia en los ganglios de la raíz dorsal y puede reactivarse a través de mecanismos desconocidos en una fecha subsiguiente.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VZV produce dos cuadros clínicos diferentes: infección primaria (varicela) e infección por reactivación (herpes zoster). El ser humano es el único reservorio conocido para VZV.

CUADRO 99-1 Quimioterapia antiviral para la infección por HSV

I. Infecciones mucocutáneas por HSV

A. Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

1. *Episodios sintomáticos agudos iniciales o recidivantes.* Aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h) o aciclovir VO (400 mg c/6 h), famciclovir (500 mg c/12 h o c/8 h) o valaciclovir (500 mg c/12 h) son eficaces. La duración del tratamiento puede variar de siete a 14 días.

2. *Supresión de la enfermedad por reactivación (genital o bucolabial).* Aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h) o valaciclovir VO (500 mg c/12 h) o aciclovir (400-800 mg 3 a 5 veces al día) evitan las recidivas durante el periodo de 30 días inmediatamente posterior al trasplante. Se suele utilizar la supresión de HSV a más largo plazo en los pacientes con inmunodepresión continuada. En receptores de trasplante de médula ósea y de riñón, también es eficaz valaciclovir VO (2 g/día) para reducir la infección por CMV. Se ha relacionado valaciclovir oral en una dosis de 4 g/día con púrpura trombocitopénica trombótica después de su uso prolongado en pacientes positivos para VIH. En los pacientes infectados por VIH, son eficaces aciclovir VO (400-800 mg c/12 h), valaciclovir (500 mg c/12 h) o famciclovir (500 mg c/12 h para reducir las reactivaciones clínicas y asintomáticas de HSV-1 y HSV-2.

B. Infecciones en pacientes inmunocompetentes

1. *Herpes genital*

a. *Primeros episodios.* Son eficaces aciclovir VO (200 mg 5 veces al día o 400 mg c/8 h), valaciclovir (1 g c/12 h) o famciclovir (250 mg c/12 h) por siete a 14 días. Se administra aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h por 5 días) para la enfermedad grave o las complicaciones neurológicas como meningitis aséptica.

b. *Herpes genital recidivante sintomático.* Se prefieren los esquemas breves (uno a tres días) debido a su bajo costo, probabilidad de cumplimiento y comodidad. Aciclovir VO (800 mg c/8 h por 2 días), valaciclovir (500 mg c/12 h por tres días) o famciclovir (750 o 1 000 mg c/12 h por un día, una sola dosis de 1 500 mg o 500 mg de inmediato seguidos de 250 mg c/12 h por tres días) abrevian efectivamente la duración de la lesión. Otras opciones son aciclovir oral (200 mg 5 veces al día), valaciclovir (500 mg c/12 h) y famciclovir (125 mg c/12 h por 5 días).

c. *Supresión de herpes genital recidivante.* Se administra aciclovir VO (400 a 800 mg c/12 h) o valaciclovir (500 mg diariamente). Los pacientes con más de nueve episodios al año deben tomar valaciclovir oral (1 g al día o 500 mg c/12 h) o famciclovir (250 mg c/12 h o 500 mg c/12 h).

2. *Infecciones bucolabiales por HSV*

   a. *Primer episodio.* Se administra aciclovir VO (200 mg) 4 o 5 veces al día; se puede utilizar una suspensión de aciclovir VO (600 mg/m^2 c/6 h). Se ha utilizado clínicamente famciclovir VO (250 mg c/12 h) o valaciclovir (1 g c/12 h). La duración de la terapia es de cinco a 10 días.

   b. *Episodios recidivantes.* Si se inicia al principio del pródromo, una sola dosis o el tratamiento por un día reducen de manera efectiva el dolor y aceleran la cicatrización. Los esquemas comprenden famciclovir VO (una sola dosis de 1 500 mg o 750 mg c/12 h por un día) o valaciclovir (una sola dosis de 2 g o 2 g c/12 h por un día). El tratamiento iniciado por el propio paciente con crema tópica de penciclovir seis veces diariamente acelera de manera efectiva la cicatrización de las lesiones bucolabiales por HSV. La crema tópica de aciclovir también acelera la cicatrización.

   c. *Supresión de la reactivación de HSV bucolabial.* Si se inicia antes de la exposición y se continúa durante la misma (por lo general cinco a 10 días), aciclovir VO (400 mg c/12 h) evita la reactivación de la infección bucolabial recidivante por HSV asociada a la exposición intensa a la luz solar.

3. *Profilaxia quirúrgica de infección oral o genital por HSV.* Varios procedimientos quirúrgicos, como recubrimiento de la piel con láser, descompresión de raíz y nervio del trigémino y cirugía de disco lumbar, se han relacionado con reactivación de HSV. El aciclovir IV (3 a 5 mg/kg c/8 h) o el aciclovir oral (800 mg c/12 h), valaciclovir (500 mg c/12 h) o el famciclovir (250 mg c/12 h) reducen de manera efectiva la reactivación. Se debe iniciar el tratamiento 48 h antes del procedimiento quirúrgico y continuarse por tres a siete días.

4. *Panadizo herpético*. Aciclovir VO (200 mg) administrado 5 veces al día por siete a 10 días (alternativa: 400 mg c/8 h).

5. *Proctitis por HSV.* Aciclovir VO (400 mg 5 veces al día) es útil para abreviar la evolución de la infección. En pacientes inmunodeprimidos o en los que tienen una infección grave, puede ser útil aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h).

6. *Infecciones oculares herpéticas.* En la queratitis aguda, son útiles trifluorotimidina, vidarabina, idoxuridina, aciclovir, penciclovir e interferón por vía tópica. Puede ser necesario el desbridamiento. Los corticoesteroides tópicos pueden agravar la enfermedad.

II. Infecciones del SNC por HSV

A. *Encefalitis por HSV.* Se administra aciclovir IV (10 mg/kg c/8 h; 30 mg/kg al día) por 10 días o hasta que ya no se detecte DNA de HSV en el LCR.

B. *Meningitis aséptica por HSV.* No se dispone de estudios de quimioterapia antiviral sistémica. Si se administra tratamiento, se debe utilizar aciclovir IV (15 a 30 mg/kg al día).

C. *Radiculopatía autonómica.* No se dispone de estudios. Casi todos los expertos recomiendan una prueba con aciclovir IV.

(*continúa*)

CUADRO 99-1 Quimioterapia antiviral para la infección por HSV (*Continuación*)

III. **Infecciones neonatales por HSV:** se administra aciclovir VO (60 mg/kg al día, fraccionados en tres dosis). La duración recomendada del tratamiento es 21 días. Se debe efectuar vigilancia para las recaídas. La suspensión persistente de aciclovir oral por tres a cuatro meses.

IV. **Infecciones viscerales por HSV**

A. *Esofagitis por HSV.* Se administra aciclovir IV (15 mg/kg al día). En algunos pacientes con formas más leves de inmunodepresión, el tratamiento oral con valaciclovir o famciclovir es eficaz.

B. *Neumonitis por HSV.* No se dispone de estudios con grupo testigo. Se ha de valorar aciclovir IV (15 mg/kg al día).

V. **Infecciones por HSV diseminadas.** No se dispone de estudios con grupo testigo. Se debería intentar aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h). Pueden necesitarse ajustes en caso de insuficiencia renal. No hay pruebas definitivas que indiquen que el tratamiento reducirá el riesgo de muerte.

VI. **Eritema multiforme asociado a HSV.** Las observaciones anecdóticas indican que aciclovir VO (400 mg c/12 h o c/8 h) o valaciclovir (500 mg c/12 h) deprimirán el eritema multiforme.

VII. **Infecciones por HSV resistente a aciclovir.** Se debe administrar foscarnet IV (40 mg/kg IV c/8 h) hasta que cicatricen las lesiones. No está clara la duración óptima del tratamiento y la utilidad de su continuación para suprimir las lesiones. En algunos pacientes puede ser útil la aplicación cutánea de trifluorotimidina o gel de cidofovir al 5%.

VARICELA

Los pacientes pueden acudir con fiebre, malestar general y exantema caracterizados por maculopápulas, vesículas y escaras en varias etapas de evolución. Las lesiones cutáneas son pequeñas, con una base eritematosa de 5 a 10 mm y aparecen en grupos sucesivos durante el curso de dos a cuatro días. La gravedad varía de una persona a otra, pero por lo general en los pacientes mayores aumenta.

- En hospedadores inmunocompetentes, la enfermedad es benigna y dura de tres a cinco días. En cambio, los pacientes inmunodeficientes tienen lesiones múltiples de cicatrización más lenta (a menudo con una base hemorrágica) y tienen mayor probabilidad de presentar complicaciones viscerales y cuando no se tratan resultan mortales en 15% de los casos.
- El periodo de incubación fluctúa de 10 a 21 días pero por lo general es de 14 a 17 días. Los pacientes pueden transmitir la infección por 48 h antes que comience el exantema y permanecen infecciosos hasta que se forman costras en todas las vesículas.
- El virus es muy contagioso, con una tasa de ataque de 90% en personas susceptibles. Por lo general los niños de cinco a nueve años de edad representaban la mitad de todos los casos. La vacunación ha modificado de forma considerable la epidemiología de la infección y ha producido una disminución importante de la incidencia anualizada de la varicela.
- Las complicaciones de la varicela son superinfección bacteriana de la piel, afectación del sistema nervioso central, neumonía, miocarditis y afectación hepática.
  - La sobreinfección bacteriana suele deberse a *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus.*
  - La afectación del sistema nervioso central, que por lo general se manifiesta como una ataxia cerebelosa aguda e irritación meníngea más o menos 21 días después del inicio del exantema, sigue una evolución benigna. Puede ocurrir meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré o síndrome de Reye (que obliga a evitar la administración de ácido acetilsalicílico a los niños). No hay ningún otro tratamiento específico más que el de sostén.
  - La neumonía por VZV es la complicación más grave y es más frecuente en adultos (ocurre hasta en 20% de los casos) que en niños; comienza tres a cinco días después de iniciada la enfermedad y se caracteriza por taquipnea, tos, disnea, fiebre, cianosis, dolor torácico pleurítico y hemoptisis. La radiografía torácica muestra infiltrados nodulares y neumonitis intersticial. La resolución de la neumonitis es paralela a la mejoría del exantema cutáneo.

Herpes zoster

Representa una reacción de VZV de los ganglios de la raíz dorsal y por lo general se manifiesta como una erupción vesiculosa unilateral en un dermatoma, a menudo asociada a dolor intenso.

- El dolor dermatómico puede anteceder a las lesiones 48 a 72 h y con mayor frecuencia se afectan los dermatomas T3 a L3.
- La duración habitual de la enfermedad es de siete a 10 días pero puede tardar hasta dos a cuatro semanas para que la piel se normalice.
- La incidencia es de casi 1.2 millones de casos cada año en Estados Unidos y es máxima en pacientes de ≥60 años de edad.
- Los pacientes con herpes zoster pueden transmitir la infección a individuos seronegativos con varicela subsiguiente.
- Las complicaciones son zoster oftálmico (que puede originar ceguera), síndrome de Ramsay Hunt (caracterizado por dolor y vesículas en el conducto auditivo externo, pérdida del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua y parálisis facial ipsolateral), así como neuralgia posthерpética (dolor que persiste meses después de la resolución de la afectación cutánea).
- Los pacientes inmunodeficientes, sobre todo los que tienen enfermedad de Hodgkin o linfomas no hodgkinianos, tienen mayor riesgo de herpes grave y enfermedad evolutiva. La diseminación cutánea ocurre en 40% de estos casos y aumenta el riesgo de otras complicaciones (neumonitis, meningoencefalitis, hepatitis).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo precisa el aislamiento de VZV en cultivo, la detección de VZV por medios moleculares (PCR, tinción inmunofluorescente de células de la base de la lesión) o estudio serológico (seroconversión o un incremento de cuatro tantos o más en los títulos de anticuerpo entre las muestras de suero de fase convaleciente y aguda).

TRATAMIENTO INFECCIONES POR EL VIRUS DE VARICELA-ZOSTER

- *Varicela.* El tratamiento antiviral puede ser útil si se inicia en las primeras 24 h después de la aparición de los síntomas.
  - En niños <12 años de edad, se recomienda aciclovir (20 mg/kg VO c/6 h).
  - En adolescentes y adultos, se recomienda aciclovir (800 mg VO cinco veces al día), valaciclovir (1 g VO c/8 h) o famciclovir (250 mg VO c/8 h) por cinco a siete días.
  - Es importante higiene adecuada, cuidado minucioso de la piel y fármacos antipruriginosos para aliviar los síntomas y evitar la superinfección bacteriana de las lesiones de la piel.
- *Zoster.* Las lesiones cicatrizan más rápido con el tratamiento antiviral.
  - El famciclovir (500 mg VO c/8 h por siete días) o valaciclovir (1 g VO c/8 h por cinco a siete días) se prefieren sobre el aciclovir (800 mg VO cinco veces al día por siete a 10 días), ya que su farmacocinética y farmacodinámica son superiores.
- *Infección por VZV en pacientes con inmunodeficiencia grave.* Los pacientes con inmunodeficiencia grave deben recibir aciclovir, por lo menos al inicio (10 mg/kg IV c/8 h por siete días) para la varicela y el herpes zoster a fin de reducir el riesgo de complicaciones viscerales, aunque este esquema no acelera la cicatrización ni alivia el dolor de las lesiones de la piel.
  - Los pacientes inmunodeficientes con bajo riesgo se pueden tratar con valaciclovir oral o famciclovir.
  - Si es factible, se debe disminuir la inmunodepresión durante la administración concomitante de aciclovir.
- *Zoster oftálmico:* son necesarios el tratamiento antiviral, analgésicos para el dolor intenso e interconsulta a un oftalmólogo.
- *Neuralgia postherpética:* la gabapentina, la amitriptilina, los parches de lidocaína y la flufenazina pueden aliviar el dolor y se pueden administrar junto con analgésicos sistemáticos. La prednisona (administrada junto con tratamiento antiviral en una dosis de 60 mg/día durante la primera semana de la infección por zoster, reduciendo luego la dosis gradualmente 50% cada semana en las siguientes dos semanas) puede acelerar las mejoras de la calidad de vida, lo que comprende la reanudación de la actividad habitual; el tratamiento con prednisona sólo se utiliza en personas ancianas sanas con dolor moderado y grave al inicio.

PREVENCIÓN

Se utilizan tres métodos para la prevención de las infecciones por VZV.

- *Inmunización activa.* En todos los niños y los adultos seronegativos se recomiendan dos dosis de una vacuna de varicela con microorganismos vivos atenuados. Sea cual sea el estado serológico, los pacientes >60 años deben recibir una vacuna que contenga 18 veces más el contenido viral de la vacuna de la varicela; la vacuna de zoster reduce la frecuencia de la misma y neuralgia postherpética.
- *Inmunización pasiva.* La inmunoglobulina de varicela-zoster (VZIg) se puede administrar a hospedadores susceptibles a VZV en las primeras 96 h después de una exposición importante si el riesgo de complicaciones de la varicela es alto (p. ej., pacientes inmunodeficientes, mujeres embarazadas, lactantes prematuros, recién nacidos, cuyas madres tenían inicio de la varicela en los primeros cinco días previos o dos días subsiguientes al parto).
- *Tratamiento antiviral.* Siete días después de la exposición intensa, se puede administrar profilaxia antiviral a los pacientes con alto riesgo que no son aptos para la vacuna o en quienes el periodo de 96 h después del contacto directo ha transcurrido. Esta intervención puede reducir la gravedad de la enfermedad.

HERPES VIRUS HUMANO (HHV) DE TIPOS 6, 7 Y 8

- HHV-6 produce exantema súbito (roséola infantil, una enfermedad febril frecuente en la infancia que cursa con exantema) y 20 a 30% de las convulsiones febriles sin exantema durante la lactancia.
  - En grupos de edad avanzada, HHV-6 se ha asociado con síndromes de mononucleosis y encefalitis (en hospedadores con inmunodepresión), neumonitis, hepatitis de células gigantes sincitiales y enfermedad diseminada.
  - Más de 80% de los adultos son seropositivos para HHV-6.
- HHV-7 suele adquirirse durante la infancia y las infecciones por lo general se manifiestan como fiebre y convulsiones. El virus suele presentarse en la saliva.
- La infección por HHV-8 en niños sanos puede manifestarse por fiebre y exantema; en los pacientes inmunodeficientes, la infección primaria se manifiesta por fiebre, esplenomegalia, pancitopenia y sarcoma de Kaposi de aparición rápida.
  - HHV-8 se relaciona con sarcoma de Kaposi, linfoma en las cavidades corporales en pacientes con sida y enfermedad de Castleman multicéntrica.
  - A diferencia de otras infecciones por herpes virus, la infección por HHV-8 es mucho más frecuente en algunas zonas geográficas (p. ej., África Central y África del Sur) que en otras (Norteamérica, Asia, Europa del Norte).
  - El virus al parecer se disemina por vía sexual, también puede transmitirse en la saliva, mediante trasplante de órganos y a través del uso de drogas IV.



Para una revisión más detallada, véase Baden LR, Dolin R: Antiviral Quimioterapia antiviral, excepto antirretrovirales, cap. 215e; Corey L: Infecciones por virus del herpes simple, cap. 216, p. 1175; Whitley RJ: Infecciones por el virus de varicela-zóster, cap. 217, p. 1183; Kotton CN, Hirsch MS: Citomegalovirus y herpesvirus humano tipos 6, 7 y 8, cap. 219, p. 1190, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

100 Infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

MICROBIOLOGÍA

El CMV es un herpes virus, tiene un DNA doble cadena y hace crecer a las células infectadas dos a cuatro veces el tamaño de las células circundantes. Estas células citomegálicas contienen una inclusión intranuclear ubicada en la porción excéntrica rodeada por un halo claro con un aspecto de "ojo de búho".

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por citomegalovirus se presenta en todo el mundo. En muchas regiones, la mayor parte de los adultos son seropositivos y casi 50% de los adultos en Estados Unidos y Canadá son seropositivos. Las infecciones perinatales y en las primeras etapas de la infancia son frecuentes: casi 1% de los recién nacidos en Estados Unidos están infectados.

- El virus se puede diseminar en la leche materna, la saliva, las heces y la orina.
- Para la transmisión es necesario el contacto repetido o prolongado por contraposición al contacto casual. La transmisión sexual es frecuente en adolescentes y en adultos y se ha identificado citomegalovirus en el semen y en las secreciones cervicouterinas.
- La infección latente por CMV persiste durante toda la vida a menos que la reactivación sea desencadenada por una depresión de la inmunidad mediada por células (p. ej., en receptores de trasplante o en pacientes infectados por VIH).

PATOGENIA

La infección primaria por citomegalovirus se relaciona con una respuesta vigorosa de linfocito T; los linfocitos T CD8+ activados predominan entre los atípicos.

- La infección latente ocurre en múltiples tipos de células y en diversos órganos. La estimulación crónica de antígeno en personas con inmunodepresión (p. ej., en el contexto de un trasplante) y determinados fármacos inmunodepresores (p. ej., globulina antitimocito) favorecen la reactivación de CMV.
- La enfermedad por CMV aumenta el riesgo de infección por microorganismos patógenos oportunistas al deprimir la reactividad del linfocito T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro más frecuente es la mononucleosis por CMV en pacientes inmunocompetentes, pero la enfermedad puede ser más grave en los pacientes con inmunodeficiencia (incluidos los recién nacidos).

Infección congénita por CMV

La enfermedad por inclusión citomegálica ocurre en casi 5% de los fetos infectados en casos de infección primaria materna por CMV durante el embarazo.

- Se presentan petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia en 60 a 80% de los casos; microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad y coriorretinitis son menos frecuentes.
- Los datos de laboratorio comprenden incremento de los valores de las pruebas de función hepática, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia conjugada, hemólisis y aumento de las concentraciones de proteína en el LCR.
- La tasa de mortalidad es de 20 a 30% en los lactantes con enfermedad grave; los sobrevivientes tienen dificultades intelectuales o auditivas.

Infección perinatal por CMV

La infección perinatal por CMV se adquiere a través de la lactancia materna o el contacto con las secreciones maternas infectadas (p. ej., en el conducto del parto). Aunque la mayoría de los pacientes son asintomáticos, puede ocurrir enfermedad similar, pero menos grave, al CMV congénito.

Mononucleosis por CMV

Los síntomas persisten por dos a seis semanas y consisten en fiebres altas, fatiga intensa y malestar, mialgias, cefalea y esplenomegalia; en cambio con la infección por EBV, la faringitis exudativa y la linfadenopatía cervical son infrecuentes en la infección por CMV.

- Los datos de laboratorio consisten en linfocitosis relativa con >10% de linfocitos atípicos, transaminitis y anomalías inmunitarias (p. ej., la presencia de crioglobulinas, factor reumatoideo o crioaglutininas).
- El periodo de incubación es de 20 a 60 días.
- Por lo general, el restablecimiento es completo, pero la astenia posviral puede persistir durante meses.

Infección del hospedador inmunodeficiente por CMV

CMV es el virus patógeno más frecuente e importante que complica al trasplante de órgano y el máximo riesgo de infección es entre el primero y cuarto mes después del mismo. Los pacientes infectados por VIH con concentraciones de linfocitos T CD4+ de <50 a 100/μL también tienen riesgo de enfermedad grave por CMV.

- La infección primaria por CMV (incluida la reinfección por una nueva cepa derivada del donador) tiene más probabilidades que la reactivación de causar enfermedad grave con densidades virales altas.
  - La infección por reactivación es frecuente pero clínicamente menos importante.
  - El órgano trasplantado tiene riesgo específico; por ejemplo, la neumonitis por CMV tiende a presentarse tras el trasplante pulmonar.
  - El riesgo de enfermedad grave se reduce con la profilaxia antiviral o el tratamiento preventivo.
- Al principio, los pacientes presentan fiebre prolongada, malestar general, anorexia, fatiga, diaforesis nocturna y artralgias o mialgias pero finalmente pueden tener afectación multiorgánica.
  - La afectación respiratoria se pone en evidencia por taquipnea, hipoxia, tos no productiva y radiografías torácicas que demuestran infiltrados intersticiales o reticulonodulares bilaterales.
  - A menudo, la afectación de las vías gastrointestinales comprende hepatitis y formación de úlceras. La colitis es la manifestación más común en receptores de trasplantes de órganos.
  - La encefalitis por CMV, sobre todo en pacientes infectados por VIH, puede ocurrir como una demencia progresiva o ventriculoencefalitis caracterizada por disfunciones de pares craneales, desorientación y letargia.
  - La retinitis por CMV es una causa importante de ceguera en pacientes con sida avanzado.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico es necesario el aislamiento de CMV o la detección de sus antígenos o DNA en muestras clínicas apropiadas junto con un síndrome clínico compatible. Los análisis de inmunofluorescencia para antígenos de CMV (pp65), PCR, cultivo viral y estudio serológico son medios de detección útiles.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS

- Cuando es posible, se deben utilizar donadores seronegativos para los receptores de trasplante seronegativos.
- El ganciclovir (5 mg/kg IV c/12 h por 14 a 21 días seguido de 5 mg/kg IV c/24 h) o valganciclovir (el profármaco oral del ganciclovir; 900 mg VO c/12 h por 14 a 21 días, seguido de 900 mg VO c/24 h) produce tasas de respuesta de 70 a 90% entre los pacientes infectados por VIH con retinitis por CMV o colitis.
  - En las infecciones graves, el ganciclovir suele combinarse con inmunoglobulina de CMV.
  - La neutropenia es un efecto secundario al tratamiento con ganciclovir que puede precisar administración de factores estabilizadores de colonia.
  - A los receptores de trasplante de alto riesgo (que son seropositivos antes del trasplante o del cultivo positivo sin síntomas subsiguientes), se les puede administrar tratamiento profiláctico.
  - La resistencia a ganciclovir es frecuente en pacientes tratados durante más de tres meses y por lo general está relacionada con mutaciones del gen *UL97* de CMV.
  - Para la retinitis por CMV, se puede administrar ganciclovir a través de un gránulo de liberación lenta suturado en el ojo, pero esta intervención no proporciona tratamiento para el ojo contralateral o para la enfermedad sistémica.
- El foscarnet (180 mg/kg c/24 h fraccionados en dos a tres dosis por dos semanas, seguido de 90-120 mg/kg IV c/24 h) inhibe a la DNA polimerasa de CMV y tiene actividad contra la mayor parte de las cepas de CMV resistentes a ganciclovir. Los principales efectos secundarios consisten en alteraciones electrolíticas y disfunción renal.
- El cidofovir (5 mg/kg IV por semana por dos semanas seguido de 3-5 mg/kg IV cada dos semanas) es un análogo de nucleótido que también es eficaz contra CMV; sin embargo, puede causar nefrotoxicidad grave por lesión de la célula del túbulo proximal. El uso de hidratación salina y probenecid reduce este efecto secundario.
- La globulina inmunitaria o hiperinmunitaria de CMV puede reducir el riesgo de enfermedad por CMV en receptores de trasplante renal seronegativos y evitar la infección por CMV congénita en los lactantes que nacen de mujeres con infección por CMV durante el embarazo.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR (EBV)

EPIDEMIOLOGÍA

El EBV es un DNA virus de la familia Herpesviridae que infecta a >90% de las personas hacia la edad adulta.

- La mononucleosis infecciosa (IM) es una enfermedad de adultos jóvenes y es más frecuente en zonas con mejores normas de higiene; la infección ocurre a una edad más joven en zonas con normas de higiene deficientes.
- EBV se disemina por el contacto con las secreciones orales (p. ej., mediante el transporte en la saliva durante los besos) y se elimina en las secreciones bucofaríngeas por >90% de los individuos seropositivos asintomáticos.

PATOGENIA

EBV infecta el epitelio de la bucofaringe y de las glándulas salivales así como los linfocitos B en las criptas amigdalinas antes de un periodo de viremia.

- Los linfocitos B sufren activación policlonal y los linfocitos B de memoria forman el reservorio para EBV. Los linfocitos T reactivos proliferan y hasta 40% de los linfocitos T CD8+ dirigidos contra antígenos de EBV durante la infección aguda.
- La inmunidad celular es más importante que la inmunidad humoral para controlar la infección. Si la inmunidad de linfocito T resulta alterada, los linfocitos B infectados por EBV pueden proliferar: un paso hacia la transformación neoplásica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La naturaleza de la enfermedad depende de la edad de los pacientes y del estado inmunitario: los niños pequeños por lo general presentan infecciones asintomáticas o faringitis leve, los adolescentes y los adultos presentan un síndrome de mononucleosis infecciosa y los pacientes inmunodeficientes pueden presentar enfermedad linfoproliferativa.

- En la mononucleosis infecciosa, un pródromo de fatiga, malestar general y mialgias puede persistir hasta por una o dos semanas antes que comience la fiebre, la faringitis exudativa y la linfadenopatía con ganglios dolorosos, simétricos y móviles; la esplenomegalia es más notoria en la segunda o la tercera semana.
  - El periodo de incubación es de casi 4 a 6 semanas.
  - La mayoría de los pacientes tratados con ampicilina presentan un exantema que no representa una verdadera alergia a la penicilina.
  - La enfermedad dura de dos a cuatro meses, pero el malestar general y la dificultad para la concentración puede persistir durante más meses. Sin embargo, EBV no es una causa del síndrome de fatiga crónica.
  - La linfocitosis ocurre en la segunda o la tercera semana con >10% de linfocitos atípicos (células agrandadas con citoplasma abundante y vacuolas); el funcionamiento anormal del hígado es frecuente.
  - Las complicaciones consisten en enfermedad del sistema nervioso central (p. ej., meningitis, encefalitis), anemia hemolítica autoinmunitaria Coombs-positiva, desgarro esplénico y obstrucción de las vías respiratorias altas a consecuencia de hipertrofia del tejido linfoide.
- La enfermedad linfoproliferativa, es decir, infiltración de ganglios linfáticos y múltiples órganos por los linfocitos B infectados por EVB en proliferación, ocurre en pacientes con deficiencia de la inmunidad celular (p. ej., pacientes con sida, los que tienen inmunodeficiencia combinada grave y los que reciben fármacos inmunodepresores). Los enfermos presentan fiebre y linfadenopatía o síntomas digestivos.
- La leucoplaquia vellosa oral, lesiones en la lengua elevadas, blancas, corrugadas que contienen DNA de EBV, representa una manifestación temprana de la infección por VIH en los adultos.
- Los cánceres asociados con EBV incluye linfoma de Burkitt (casi 90% de los casos en África y alrededor de 15% de los casos en Estados Unidos), carcinoma nasofaríngeo anaplásicos en el sur de China, cáncer gástrico (casi 9% de estos tumores son positivos para EBV), la enfermedad de Hodgking (sobre todo el tipo celular- mixto), y linfoma del SNC (sobre todo relacionado con VIH).

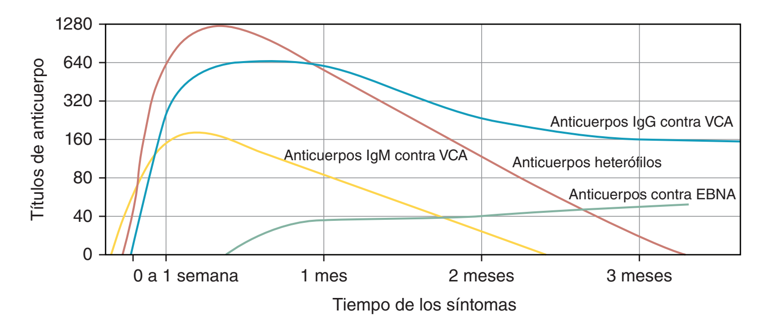


FIGURA 100-1 Patrón serológico del virus de Epstein-Barr (EBV) durante la infección aguda. EBNA, antígeno nuclear de Epstein-Barr; VCA, antígeno de la cápside viral (tomado de JI Cohen, en NS Young *et al*. [eds]: Clinical Hematology. Philadelphia, Mosby, 2006).

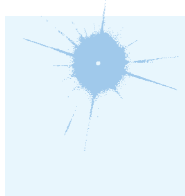
DIAGNÓSTICO

Las pruebas serológicas son el elemento principal de la valoración diagnóstica. El análisis de PCR puede ser útil para vigilar las concentraciones de DNA de EBV en la sangre de pacientes con enfermedad linfoproliferativa.

- Los anticuerpos heterófilos (cuadro 100-1) constituyen la base de las pruebas más rápidas, las cuales valoran la capacidad del suero para aglutinar eritrocitos de cordero, caballo o de vaca después de la adsorción con riñón de conejillo de indias.
  - Los anticuerpos pueden persistir hasta por un año después de la infección.
  - La prueba de monospot para los anticuerpos heterófilos tiene una sensibilidad de casi 75% y una especificidad de aproximadamente 90% en comparación con los estudios serológicos específicos de EBV.
  - Los pacientes de <5 años de edad y los ancianos por lo general no presentan anticuerpos heterófilos.
- Se pueden utilizar pruebas de anticuerpo específicas de EBV en pacientes heterófilo-negativos y en aquellos con enfermedad atípica. Los anticuerpos contra antígeno de la cápside viral se presentan en >90% de los casos y sólo ocurre un incremento de los títulos de IgM durante los primeros dos a tres meses de la enfermedad.
- No se detectan anticuerpos contra el antígeno nuclear de Epstein-Barr hasta tres a seis semanas después del inicio de los síntomas y luego persisten de por vida.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

- La mononucleosis infecciosa se trata con medidas de apoyo que comprenden reposo y analgesia.
  - Se debe evitar la actividad física excesiva durante el primer mes de la enfermedad para reducir la posibilidad de desgarro esplénico, que precisa esplenectomía.
  - La administración de glucocorticoides podría ser indicada para algunas complicaciones de IM; p. ej., estos fármacos pueden administrarse para evitar la obstrucción de las vías respiratorias para el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmunitaria, linfohistiocitosis hemofagocítica o trombocitopenia grave.
  - Por lo general, el tratamiento antiviral (p. ej., con aciclovir) no es eficaz para la IM pero sí para la leucoplaquia vellosa oral.
- A menudo, el tratamiento del síndrome linfoproliferativo por EBV postrasplante se dirige a reducir la inmunodepresión, aunque otros tratamientos se han utilizado con éxito variable (p. ej., con interferón α, anticuerpo contra CD20 [rituximab] e infusiones de linfocitos donados).



Para una revisión más detallada, véase Baden LR, Dolin R: Quimioterapia antiviral, excepto antirretrovirales, cap. 215e; Cohen JI: Infecciones por el virus de Epstein-Barr, incluida mononucleosis infecciosa, cap. 218, p. 1186; y Kotton CN, Hirsch MS: Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8, cap. 219, p. 1190, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

101 Gripe (influenza) y otras enfermedades respiratorias virales

GRIPE

Microbiología y patogenia

Los virus de la gripe A, B y C son RNA virus y miembros de la familia Orthomyxoviridae con diferentes antígenos de nucleoproteína (NP) y de proteína de matriz (M). Los virus de la gripe A y B son importantes microorganismos patógenos para el ser humano y tienen características morfológicas similares; la infección por la gripe B produce enfermedad menos grave que la infección por gripe A y el virus de la gripe C produce una enfermedad leve.

- Los virus de la gripe A se subclasifican según los antígenos de superficie de hemaglutinina (H) y neuroaminidasa (N).
  - El virus se adhiere a los receptores de ácido siálico celulares a través de la hemaglutinina. La neuroaminidasa degrada el receptor y desempeña una función en la liberación del virus por las células infectadas después que ha ocurrido la replicación.
  - Los anticuerpos contra el antígeno H son el factor principal determinante de la inmunidad, en tanto que los anticuerpos al antígeno N limitan la diseminación viral y contribuyen a reducir la infección.
- La gripe se adquiere por las secreciones respiratorias en aerosol de individuos con enfermedad aguda y posiblemente con el contacto manual o por el contacto con otro personal o con los fómites. Por lo general, la eliminación del virus se detiene dos a cinco días después que comienza la enfermedad.

Epidemiología

Los brotes de gripe se presentan cada año pero tienen una magnitud y gravedad variables. La epidemia de gripe A ocurre casi exclusivamente durante los meses de invierno en climas templados, pero puede presentarse todo el año en el trópico. Estas epidemias comienzan en forma brusca, alcanzan su máximo en el curso de dos a tres semanas, persisten durante dos a tres meses y luego desaparecen con rapidez.

- Las pandemias mundiales (de las cuales la más reciente tuvo lugar en 2009 y se debió a un virus A/H1N1) se presentan, por definición, en múltiples ubicaciones; conllevan altas tasas de ataque (10 a 20% de la población general), se extienden más allá de los patrones de estacionalidad normales y se deben en parte a la propensión de los antígenos H y N a experimentar variación antigénica periódica.
  - Los cambios principales (que están restringidos a los virus de la gripe A) se denominan *desplazamientos antigénicos* y se relacionan con las pandemias.
  - Las variaciones leves se denominan *variaciones antigénicas*.

- La cepa de la gripe aviar A/H5N1, detectada por primera vez en 1997, no ha producido una pandemia porque no ha ocurrido la transmisión eficiente de una persona a otra. La infección está vinculada con el contacto directo con pollos.
- Los cerdos pueden sufrir infecciones simultáneas con virus de la gripe porcina, humana y aviar; estas infecciones virales múltiples facilitan la predisposición de segmentos genéticos de los diferentes virus. Por ejemplo, el virus A1H1N1 de la pandemia de 2009 a 2010 representó una recombinación cuádruple entre virus de la gripe porcina, aviar y humana.
- Los brotes epidémicos interpandémicos de gripe se asocian con un promedio de 226 000 hospitalizaciones y 23 000 muertes por año en Estados Unidos. Los factores de riesgo más destacados para las enfermedades graves son la enfermedad cardiopulmonar crónica y la edad avanzada.

Manifestaciones clínicas

La gripe tiene una amplia gama de cuadros clínicos, que fluctúan desde una enfermedad leve que se parece al resfriado común hasta la postración grave con síntomas respiratorios relativamente escasos. La descripción característica conlleva el inicio súbito de cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias y malestar general en el contexto de síntomas respiratorios (p. ej., tos, faringitis).

- Por lo general, los pacientes experimentan la defervescencia al cabo de dos a tres días, pero los síntomas respiratorios que se acompañan de dolor subesternal pueden persistir por ≥1 semana. La astenia posgripe puede persistir semanas, sobre todo en ancianos.
- Las complicaciones de la gripe (neumonía y manifestaciones extrapulmonares) son más frecuentes en pacientes de <5 a >65 años de edad, mujeres embarazadas e individuos con trastornos crónicos (p. ej., enfermedades cardiopulmonares, diabetes, enfermedades renales, hemoglobinopatías o inmunodepresión).
  - *Neumonía.* La neumonía por gripe primaria es la complicación neumónica menos frecuente pero más grave, que muy a menudo afecta a pacientes con estenosis mitral y mujeres embarazadas. Los pacientes tienen enfermedad pulmonar progresiva y valores considerables de virus en las secreciones respiratorias.
    - La *neumonía bacteriana secundaria* suele deberse a *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae* y se manifiesta por la aparición de fiebre y síntomas respiratorios después de dos a tres días de mejoría clínica.
    - La complicación neumónica más frecuente conlleva aspectos de la neumonía viral y bacteriana.
  - *Complicaciones extrapulmonares.* Pueden presentarse como complicaciones de infección por gripe: síndrome de Reye, miositis, rabdomiólisis, mioglobinuria y enfermedad del sistema nervioso central (p. ej., encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré.
    - El síndrome de Reye es una complicación grave en los niños que se relaciona con el virus de la gripe B (y con menos frecuencia con el virus de la gripe A), el virus de varicela-zoster y el tratamiento de la infección viral precedente con ácido acetilsalicílico.

Datos de laboratorio

La PCR mediante transcripción inversa de las muestras respiratorias (p. ej., exudado faríngeo, lavados nasofaríngeos, esputo) es muy sensible y específica para detectar gripe.

- Las pruebas rápidas que detectan antígenos virales proporcionan resultados con rapidez y en ocasiones pueden diferenciar los virus de la gripe A y B y su especificidad es relativa pero su sensibilidad es variable.
- Las pruebas serológicas precisan la disponibilidad de sueros en fase aguda y convaleciente y son útiles sólo en forma retrospectiva.

TRATAMIENTO GRIPE

- En el cuadro 101-1 se muestra el tratamiento específico de la gripe.
  - Los antivirales se han probado en adultos sanos con gripe no complicada pero no en el tratamiento o la prevención de complicaciones relacionadas con la gripe.

CUADRO 101-1 Fármacos antivirales para el tratamiento y profilaxia de la gripe

	Grupo de edad (años)		
Antiviral	**Niños (≤12)**	**13–64**	**≥65**
Oseltamivir			
Tratamiento de gripe A y B	1 a 12 años de edad, la dosis varía según peso[a]	75 mg VO c/12 h	75 mg VO c/12 h
Profilaxia, gripe A y B	1 a 2 años de edad, la dosis varía según peso[b]	75 mg VO c/24 h	75 mg VO c/24 h
Zanamivir			
Tratamiento, gripe A y B	7 a 12 años de edad, 10 mg c/12 h por inhalación	10 mg c/12 h mediante inhalación	10 mg c/12 h mediante inhalación
Profilaxia, gripe A y B	5 a 12 años de edad, 10 mg c/24 h por inhalación	10 mg c/24 h mediante inhalación	10 mg c/24 h mediante inhalación
Amantadina[c]			
Tratamiento, gripe A	1 a 9 años de edad, 5 mg/kg fraccionados en 2 dosis, hasta 150 mg/día	≥10 años de edad, 100 mg VO c/12 h	≤100 mg/24 h
Profilaxia, gripe A	1 a 9 años de edad, 5 mg/kg fraccionado en 2 dosis, hasta 150 mg/día	≥10 años de edad, 100 mg VO c/12 h	≤100 mg/24 h
Rimantadina[c]			
Tratamiento, gripe A	No autorizado	100 mg, VO c/12 h	100-200 mg/d
Profilaxia, gripe A	1 a 9 años de edad, 5 mg/kg fraccionados en 2 dosis, hasta 150 mg/día	≥10 años de edad, 100 mg VO c/12 h	100-200 mg/d

[a] <15 kg: 30 mg c/12 h; >15-23 kg: 45 mg c/12 h; >23-40 kg: 60 mg c/12 h; >40 kg: 75 mg c/12 h. En niños de <1 año de edad, véase *www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.*

[b] <15 kg: 30 mg c/24 h; > 15-23 kg: 45 mg c/24 h; >23-40 kg: 60 mg c/24 h; >40 kg: 75 mg c/24 h. En niños de <1 año de edad, véase *www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm.*

[c] La amantadina y la rimantadina no se recomiendan en la actualidad (2009–2010) debido a la resistencia generalizada entre los virus de gripe A. Se puede revalorar su uso si se restablece la susceptibilidad viral.

 - Si se comienza en los primeros dos días de la enfermedad causada por un virus susceptible (con una posible eficacia >5 días después del inicio de los síntomas), los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) y los fármacos adamantánicos (amantadina y rimantadina) reducen la duración de los signos y los síntomas 1 a 1.5 días y alrededor de 50%, respectivamente.
 - Una preparación IV de peramivir, un inhibidor de la neuraminidasa, se ha aprobado en fecha reciente por la FDA; se encuentra en estudios clínicos una preparación IV de zanamivir.
 - Zanamivir puede exacerbar el broncoespasmo en pacientes asmáticos, en tanto que oseltamivir se ha relacionado con náuseas y vómitos (reacciones cuya frecuencia se reduce si el fármaco se administra con los alimentos) y con efectos secundarios neuropsiquiátricos en los niños.
 - La amantadina produce efectos secundarios leves en el SNC (p. ej., inquietud, ansiedad, insomnio, dificultad para concentrarse) en 5 a 10% de los pacientes; la rimantidina tiene menos efectos secundarios sobre el SNC.

- Para la gripe no complicada en individuos con bajo riesgo de complicaciones, se puede considerar el tratamiento basado en los síntomas más que en el antiviral.

Profilaxia

La inmunización anual con la vacuna de virus inactivados o vivos atenuados es la principal medida de salud pública para prevenir la gripe.

- Las cepas de la vacuna se generan a partir de los virus de la gripe A y B que han circulado durante la estación de gripe previa y cuya circulación se prevé durante la temporada siguiente.
  - Para las vacunas inactivadas, se espera una protección de 50 a 80% contra la gripe si el virus de la vacuna y los virus que circulan actualment están muy relacionados.
  - En la actualidad se recomienda la inmunización contra la gripe en todas las personas de >6 meses de edad.
- La quimioprofilaxia contra la gripe (véase esquemas en el cuadro 101-1) se debe reservar para las personas con alto riesgo de complicaciones que han tenido contacto estrecho con un paciente enfermo de gripe. La quimioprofilaxia se puede administrar en forma simultánea con la vacuna inactivada pero no con la vacuna de virus vivos.

OTRAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES FRECUENTES

Las enfermedades respiratorias agudas por virus representan ≥50% de todas las enfermedades agudas; en los adultos se presentan tres a cuatro casos por persona por año. Por lo general, los cuadros clínicos de las infecciones virales no son lo suficientemente específicos para permitir un diagnóstico etiológico y las enfermedades virales suelen clasificarse en síndromes clínicos (p. ej., el "resfriado común", la faringitis, traqueítis, neumonía). Esta sección comprende los seis grupos principales de virus respiratorios; véase en el **cuadro 101-2** una revisión, y en el **capítulo 58** los detalles adicionales sobre las infecciones respiratorias virales.

RINOVIRUS

Microbiología

Los rinovirus son RNA virus de una sola cadena sin envoltura que pertenecen a la familia Picornaviridae y que en conjunto representan la causa principal del "resfriado común" (hasta 50% de los casos).

Epidemiología

Los rinovirus se diseminan por el contacto directo con secreciones infectadas, por lo general gotitas respiratorias.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de uno a dos días, los pacientes presentan rinorrea, estornudos, congestión nasal y faringitis que duran cuatro a nueve días. La fiebre y otros síntomas generales son infrecuentes.

- La enfermedad grave, incluso la neumonía mortal, es infrecuente pero se ha descrito en pacientes inmunodeficientes, sobre todo receptores de trasplante de médula ósea.

Diagnóstico

Por lo general no se intenta un diagnóstico etiológico, dado que regularmente la enfermedad es leve y cede de manera espotánea. Se dispone de PCR y de métodos de cultivo de tejido.

Tratamiento

El tratamiento se limita al alivio de los síntomas (p. ej., con antihistamínicos, descongestivos).

CORONAVIRUS

Microbiología

Los coronavirus son RNA virus de una sola cadena pleomorfos.

CUADRO 101-2 Enfermedades producidas por virus respiratorios

	Frecuencia de síndromes respiratorios		
Virus	**Más frecuentes**	**Esporádicos**	**Infrecuentes**
Rinovirus	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía en niños
Coronavirus[a b]	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía y bronquiolitis
Virus sincitial respiratorio humano	Neumonía y bronquiolitis en niños pequeños	Resfriado común en adultos	Neumonía en ancianos y pacientes inmunodeficientes
Virus de la parainfluenza	Crup y enfermedades de las vías respiratorias bajas en niños pequeños	Faringitis y resfriado común	Traqueobronquitis en adultos; enfermedad de las vías respiratorias bajas en pacientes inmunodeprimidos
Adenovirus	Resfriado común y faringitis en niños	Brotes de enfermedad respiratoria aguda en reclutas[c]	Neumonía en niños; enfermedad de vías respiratorias bajas y diseminada en pacientes inmunodeficientes
Virus de la gripe A	Gripe[d]	Neumonía y exceso de mortalidad en pacientes con alto riesgo	Neumonía en individuos sanos
Virus de la gripe B	Gripe[d]	Rinitis o faringitis sola	Neumonía
Enterovirus	Enfermedades febriles indiferenciadas agudas[e]	Rinitis y faringitis sola	Neumonía
Virus de herpes simple	Gingivoestomatitis en los niños; faringoamigdalitis en adultos	Traqueítis y neumonía en pacientes inmunodeficientes	Infección diseminada en pacientes inmunodeficientes
Metaneumovirus humanos	Enfermedad de las vías respiratorias altas y bajas en los niños	Enfermedad de las vías respiratorias altas en adultos	Neumonía en ancianos y en pacientes inmunodeficientes

[a] Coronavirus asociado a SARS (SARS-CoV) causado por epidemia de neumonía desde noviembre de 2002 hasta julio de 2003 (ver texto).
[b] El síndrome respiratorio de Medio Oriente por coronavirus (MERS-CoV) ha causado enfermedad respiratoria grave desde 2012 hasta el momento de escribir esto (2015); véase texto.
[c] Serotipos 4 y 7; también 14 y 21.
[d] Fiebre, tos, mialgias, malestar general.
[e] Puede o puede no tener un componente respiratorio.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

Los coronavirus suelen producir el resfriado común (constituyen 10 a 35% de los casos) con síntomas similares a los causados por los rinovirus.

- En comparación con los rinovirus, el periodo de incubación para los coronavirus es un poco más prolongado (tres días) y la duración de la enfermedad es un poco más breve (seis a siete días).
- En 2002-2003, se presentó un síndrome respiratorio agudo grave (SARS) por coronavirus en más de 8 000 pacientes de 28 países (90% de los casos en China y Hong Kong) y se relacionó con una tasa de mortalidad de casos de casi 9.5%; no se reportaron casos después de 2004.
  - El SARS tiene un periodo de incubación de dos a siete días, después del cual los pacientes presentan fiebre, malestar general, cefalea, mialgias y luego (uno a dos días más tarde) tos no productiva y disnea.
  - Los pacientes pueden desarrollar ARDS y disfunción multiorgánica durante la segunda semana de la enfermedad.
- El síndrome respiratorio de Medio Oriente por coronavirus (MERS-CoV) se identificó por primera vez en el año 2012 y ha causado más de 1 600 casos, con una tasa de mortalidad de 36%. Todos los casos se han asociado con contacto o viajes a la península arábiga.
  - Después de un periodo de incubación de casi cinco días, los pacientes desarrollan tos y fiebre que progresa a insuficiencia respiratoria en término de una semana.

Diagnóstico

Raras veces es necesario el diagnóstico de laboratorio de los resfriados provocados por coronavirus, pero el ELISA, inmunofluorescencia y análisis de RT-PCR permiten detectar el virus en muestras clínicas.

- El coronavirus relacionado con SARS (SARS-CoV) y MERS-CoV se puede detectar mediante RT-PCR o cultivo viral de muestras respiratorias.

TRATAMIENTO CORONAVIRUS

- Por lo general, para el resfriado común, no es necesario ningún tratamiento además del alivio de los síntomas.
- Por lo que respecta al SARS y MERS, el tratamiento de apoyo intensivo es muy importante. No se ha establecido la eficacia de ningún tratamiento específico (p. ej., ribavirina, glucocorticoides).

VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO HUMANO

Microbiología

El virus sincitial respiratorio humano (HRSV) es un RNA virus de una sola cadena y miembro de la familia Paramyxoviridae.

Epidemiología

Con una tasa de ataque que se aproxima a 100% en individuos susceptibles, HRSV es un patógeno respiratorio importante en los niños pequeños (sobre todo en los que tienen dos a tres meses de edad) y la causa más importante de enfermedad de las vías respiratorias bajas en lactantes.

- HRSV representa 20 a 25% de las hospitalizaciones de niños pequeños por neumonía y hasta 75% de los casos de bronquiolitis en este grupo de edad.
- El virus se transmite con eficiencia mediante el contacto con los dedos contaminados o los fómites y por la diseminación de los aerosoles burdos. El periodo de incubación es de cuatro a seis días.

Manifestaciones clínicas

Los lactantes suelen presentar rinorrea, febrícula, tos y sibilancias; 25 a 40% de las infecciones originan enfermedades de las vías respiratorias bajas, como neumonía, bronquiolitis y traqueobronquitis.

- En los adultos, HRSV suele presentarse como resfriado común, pero puede ser causa de enfermedad de las vías respiratorias bajas con fiebre, las que comprenden neumonía grave en ancia-

nos o pacientes inmunodeprimidos. La neumonía por HRSV tiene una tasa de mortalidad de casos de 20 a 80% en pacientes sometidos a trasplante.

Diagnóstico

El diagnóstico viral rápido se realiza mediante inmunofluorescencia, ELISA o RT-PCR de los lavados nasofaríngeos, aspirados o (de manera menos eficaz) con frotis.

TRATAMIENTO VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO HUMANO

- El tratamiento es sintomático en la enfermedad de las vías respiratorias altas y en la enfermedad leve de las vías respiratorias bajas.
- Para la enfermedad grave de las vías respiratorias bajas se debe efectuar intubación y asistencia respiratoria, si es necesario.
  - Se ha demostrado que en los lactantes con neumonía grave por HRSV, la ribavirina en aerosol tiene un efecto favorable a moderado, pero no se ha establecido su eficacia en niños mayores y en adultos (incluso en los pacientes inmunodeficientes).
  - La inmunoglobulina IV (IVIg), inmunoglobulina con valores altos de anticuerpo a HRSV (RSVIg) o un anticuerpo IgG monoclonal a HRSV (palivizumab) no han mostrado ventajas en ninguna población de pacientes.

Prevención

La administración mensual de palivizumab está autorizada para la prevención en niños de <2 años de edad con displasia broncopulmonar o cardiopatía cianótica y que nacieron prematuros. En medios con tasas de transmisión altas (p. ej., salas pediátricas) las precauciones de contacto son útiles para limitar la diseminación del virus.

METANEUMOVIRUS HUMANO

Microbiología

El metaneumovirus humano (HMPV) es un RNA virus pleomorfo de una sola cadena de la familia Paramyxoviridae.

Epidemiología

HMPV representa 1 a 5% de las infecciones de las vías respiratorias altas en la infancia y 2 a 4% de las enfermedades respiratorias agudas en adultos ambulatorios.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la enfermedad son similares a las causadas por HRSV.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece mediante inmunofluorescencia, PCR o cultivo de tejidos de aspirados nasales o secreciones respiratorias.

Tratamiento

Principalmente, el tratamiento es de apoyo y sintomático.

VIRUS DE LA PARAINFLUENZA

Microbiología y epidemiología

Este RNA virus de una sola cadena con envoltura, que pertenece a la familia de los Paramyxoviridae ocupa el segundo lugar después del HRSV como causa de enfermedad de las vías respiratorias bajas en niños pequeños y es la causa más frecuente de crup (laringotraqueobronquitis).

Manifestaciones clínicas

Las infecciones son más leves en niños mayores y en adultos, pero se ha comunicado la infección grave, prolongada y letal en pacientes con inmunodepresión grave, incluidos los receptores de trasplante.

Diagnóstico

El cultivo de tejidos, las pruebas rápidas con inmunofluorescencia o ELISA (ambas menos sensibles) o la PCR de secreciones de las vías respiratorias, frotis faríngeos o lavados nasofaríngeos permiten detectar el virus.

TRATAMIENTO VIRUS DE LA PARAINFLUENZA

El tratamiento de la enfermedad de las vías respiratorias altas es sintomático. En los casos leves de crup, el aire humidificado es útil.

- Para los casos de crup con dificultad respiratoria, la epinefrina racémica intermitente y los glucocorticoides son útiles.
- En estudios anecdóticos se describe el empleo de ribavirina (sobre todo en pacientes con inmunodepresión) pero todavía no está clara su utilidad clínica.

ADENOVIRUS

Microbiología y epidemiología

Los adenovirus son DNA virus de doble cadena que producen alrededor de 10% de las infecciones respiratorias agudas en niños y <2% de las enfermedades respiratorias en adultos civiles. Algunos serotipos se relacionan con brotes en reclutas. La transmisión ocurre principalmente desde el otoño hasta la primavera a través de la inhalación de virus en aerosol, a través de la inoculación del saco conjuntival y probablemente a través de la vía fecal-oral.

Manifestaciones clínicas

En los niños, el adenovirus produce infecciones agudas de las vías respiratorias altas y bajas y brotes de fiebre faringoconjuntival (un síndrome caracterizado por fiebre, conjuntivitis bilateral, faringitis y adenopatía cervical típicamente por los tipos 3 y 7).

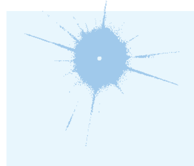
- En los adultos, los adenovirus de tipos 4 y 7 producen una enfermedad respiratoria aguda que consiste en una faringitis prominente, fiebre en el segundo o el tercer día de la enfermedad, tos, coriza y adenopatía regional. Puede observarse edema faríngeo e hipertrofia amigdalina con exudado escaso o nulo.
- Además de las enfermedades respiratorias, el adenovirus puede causar enfermedad diarreica, cistitis hemorrágica y queratoconjuntivitis epidémica. En los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido, los adenovirus pueden afectar al órgano trasplantado y diseminarse a otros órganos.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se establece por el aislamiento del virus en cultivo de tejido; mediante pruebas rápidas (con inmunofluorescencia o ELISA) de los aspirados nasofaríngeos, secreciones conjuntivales o respiratorias, orina o heces; o por pruebas de PCR (el diagnóstico estándar).

Tratamiento

El tratamiento es de apoyo. La ribavirina y el cidofovir muestran actividad *in vitro* contra adenovirus y por tanto se utilizan esporádicamente en las infecciones por adenovirus diseminadas, pero no se dispone de datos definitivos sobre eficacia.



Para una revisión más detallada, véase Baden LR, Dolin R: Quimioterapia antiviral, excepto antirretrovirales, cap. 215e; Dolin R: Infecciones respiratorias virales frecuentes, cap. 223, pág. 1202; y Cohen YZ, Dolin R: Gripe (influenza), cap. 224, p. 1209, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

102 Sarampión, rubeola, parotiditis e infecciones por parvovirus

SARAMPIÓN

Definición y microbiología

Es una enfermedad muy contagiosa que se caracteriza por ser prodrómica consistente en fiebre, tos, coriza y conjuntivitis seguida de un exantema maculopapular generalizado. El sarampión es causado por un RNA virus no segmentado, de una sola cadena, no codificante, del género *Morbillivirus* y la familia Paramyxoviridae.

Epidemiología

El ser humano es el único reservorio para el virus del sarampión; los lactantes no vacunados que han perdido anticuerpos maternos representan la mayor parte de los individuos susceptibles. Sin embargo, a medida que aumenta la cobertura con la vacuna contra el sarampión, la distribución de la enfermedad por edades se desvía hacia arriba: en Estados Unidos, los grupos de edad que contraen sarampión con más probabilidades son los adolescentes y los adultos.

- La mortalidad mundial por sarampión ha disminuido notablemente por la inmunización sistemática; en 2008, hubo alrededor de 164 000 fallecimientos.
- Los pacientes son contagiosos durante varios días antes y después que aparezca el exantema. El virus se disemina principalmente a través de las gotitas respiratorias en distancias breves. Las tasas de ataque secundario en contactos susceptibles son >90%.

Manifestaciones clínicas

Alrededor de 10 días después de la infección por el virus del sarampión, los pacientes presentan fiebre y malestar general, seguidos de tos, coriza y conjuntivitis; el exantema característico ocurre 14 días después de la infección.

- Un exantema eritematoso, no pruriginoso, maculopapular comienza en la línea de la inserción del cabello y por detrás de las orejas, se disemina hacia el tronco y las extremidades para afectar las palmas y las plantas, se vuelve confluente y comienza a desaparecer (en el mismo orden de progresión) hacia el día cuatro.
- Las manchas de Koplik son patognomónicas del sarampión y consisten en puntos blancos azulados de casi 1 mm de diámetro rodeados por eritema. Aparecen en la mucosa bucal alrededor de dos días antes que aparezca el exantema y se desvanecen con el inicio del exantema.
- Los pacientes con alteraciones de la inmunidad celular pueden no presentar un exantema y tienen una tasa de mortalidad de casos más alta que los que tienen una inmunidad íntegra.
- Las complicaciones consisten en neumonitis de células gigantes, infección bacteriana secundaria de las vías respiratorias (p. ej., otitis media, bronconeumonía) y trastornos del sistema nervioso central.
  - La encefalitis subsiguiente al sarampión ocurre en las primeras dos semanas después del inicio del exantema en casi 1 de cada 1 000 casos y se caracteriza por fiebre, convulsiones y diversas anomalías neurológicas.
  - La encefalitis por cuerpo de inclusión del sarampión (MIBE) y la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) ocurren meses a años después de la infección aguda y se deben a la infección persistente por el virus del sarampión.
    - La MIBE es una complicación letal que afecta principalmente a los pacientes que tienen alteraciones de la inmunidad celular.
    - La SSPE es una enfermedad progresiva que se caracteriza por convulsiones y agravamiento de las funciones cognitivas y motoras y los pacientes mueren cinco a 15 años después de la infección por el virus del sarampión.

Diagnóstico

El exantema característico y las manchas de Koplik patognomónicas permiten un diagnóstico clínico.

- Las pruebas serológicas son el método más frecuente de diagnóstico de laboratorio. Las IgM específicas del sarampión suelen ser detectables en los primeros uno a tres días del inicio del exantema.
- A veces, el cultivo viral y el análisis de PCR de transcripción inversa de las muestras clínicas se utilizan para detectar sarampión.

TRATAMIENTO SARAMPIÓN

- Los cuidados de apoyo representan el elemento principal del tratamiento, ya que no se cuenta con uno antiviral específico para el sarampión. El tratamiento inmediato con antibióticos en pacientes con infecciones bacterianas secundarias ayuda a reducir los riesgos de morbilidad y mortalidad.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la administración de vitamina A (en niños de ≥12 meses de edad: 200 000 UI al día durante dos días) para todos los niños con sarampión.

Prevención

En Estados Unidos, a los niños se les inmuniza sistemáticamente con dos dosis de vacuna de microorganismos vivos atenuados que contienen antígenos de sarampión, parotiditis y rubeola (MMR).

- La inmunidad provocada por la vacuna es por varias décadas; las tasas de fracaso de la vacuna secundaria 10 a 15 años después de la inmunización son de casi 5%. En cambio, la infección natural da por resultado inmunidad de por vida.
- La administración de inmunoglobulina en los primeros seis días después de la exposición, que puede evitar o modificar la enfermedad en personas inmunocompetentes, se recomienda para los niños de <1 año de edad, los pacientes con inmunodeficiencia y las mujeres embarazadas. Se administra una dosis de 0.25 mL/kg a los pacientes sanos y una dosis de 0.5 mL/kg a los hospedadores inmunodeficientes, con una dosis máxima de 15 mL.

RUBEOLA

Microbiología y epidemiología

Es una enfermedad infecciosa, contagiosa, causada por un RNA virus de una sola cadena con envoltura que pertenece a la familia Togaviridae y al género *Rubivirus.*

- En 2012, se presentaron 94 030 casos de rubeola en todo el mundo, aunque esta cifra probablemente es una subestimación debido a la notificación deficiente. Desde 2004, la rubeola no ha sido una enfermedad endémica en Estados Unidos.
- El virus se disemina a través de las gotitas respiratorias y la implantación primaria y replicación tienen lugar en la nasofaringe. La infección placentaria puede originar infección crónica de prácticamente todos los órganos fetales, la cual a veces persiste hasta por un año después del nacimiento.

Manifestaciones clínicas

Aunque la infección adquirida por lo general es benigna, la infección rubeolica congénita puede ser más grave.

- *Infección adquirida*. Con un periodo de incubación de 14 días, la rubeola adquirida se caracteriza por un exantema maculopapular generalizado que dura ≤3 días; alrededor de 50% de las infecciones son leves.
  - Puede presentarse linfadenopatía occipital o postauricular durante la segunda semana después de la exposición.
  - En niños y adultos mayores, el exantema puede ir precedido de un pródromo de uno a cinco días que consiste en febrícula, malestar general y síntomas respiratorios altos.
  - Las artralgias y la artritis son frecuentes en adultos, sobre todo en las mujeres.
- *Infección congénita.* La infección de rubeola congénita puede originar diversos defectos físicos, que por lo general afectan a los ojos (p. ej., cataratas), los oídos (p. ej., sordera) y el corazón (p. ej., estenosis de las arterias pulmonares).

- Hasta 90% de las mujeres infectadas por el virus de la rubeola durante las primeras 11 semanas del embarazo tendrán un lactante con rubeola congénita.
- La tasa de rubeola congénita es de 20% para las infecciones maternas adquiridas en las primeras 20 semanas de embarazo.

Diagnóstico

Dadas las dificultades para el diagnóstico clínico de la rubeola, por lo general se utilizan las pruebas serológicas (para determinar la presencia de IgM o una elevación de ≥ 4 tantos en el título de IgG).

- Si la muestra de IgM obtenida en los primeros cuatro días del exantema es negativa pero persiste la sospecha clínica, se repite el estudio; por lo general, los títulos de anticuerpo IgM son positivos hasta por seis semanas.
- La rubeola congénita puede diagnosticarse mediante la detección de anticuerpos IgM aunque los títulos pueden ser negativos durante el primer mes, mediante el aislamiento del virus en frotis faríngeos, en la orina o en el líquido cefalorraquídeo; o mediante un título de IgG que no disminuye con la velocidad esperada de una dilución del doble por mes.
- En Estados Unidos, la detección sistemática de anticuerpos IgG contra la rubeola en las mujeres embarazadas es parte de la atención prenatal habitual; se debe vacunar a las mujeres seronegativas después del parto.

Tratamiento

El tratamiento basado en los síntomas para las diversas manifestaciones, como fiebre y artralgias, es apropiado. No se dispone de tratamientos específicos para la rubeola.

Prevención

Hasta el año 2012, 69% de los países miembros de la OMS habían recomendado incluir una vacuna con rubeola en los esquemas de vacunación sistemática en la infancia. Una dosis induce a la seroconversión en ≥95% de las personas de ≥1 año de edad y proporciona una inmunidad a largo plazo (potencialmente de por vida).

- Las mujeres embarazadas no deberían recibir la vacuna y debe evitarse el embarazo por al menos 28 días después de la vacunación.
- La inmunoglobulina no evita la infección por el virus de la rubeola después de la exposición y por tanto no se recomienda como una profilaxia sistemática después de la exposición.

PAROTIDITIS

Definición y microbiología

Es una infección viral transmisible, sistemática y aguda cuya característica más distintiva es la tumefacción de una o de las dos glándulas parótidas. Se debe al virus de la parotiditis, un RNA virus paramixo no segmentado de cadena no codificante.

Epidemiología

Se estima una incidencia global de parotiditis de 100 a 1 000 casos por 100 000 de población por año en países que no cuentan con los programas de vacunación nacional para la parotiditis. En Estados Unidos hubo <300 casos en el año 2001 porque las cifras de vacunación infantil eran elevadas, aunque continúan ocurriendo brotes epidémicos ocasionales (en particular en estudiantes de colegios) por la cobertura inadecuada de vacunación en áreas focales y la disminución de la inmunidad vacunal con el paso del tiempo.

- El periodo de incubación de la parotiditis es de casi 19 días y el ser humano es el único hospedador natural.
- El virus de la parotiditis se transmite por secreciones respiratorias y fómites. Los pacientes pueden contagiar desde una semana antes hasta una semana después del inicio de los síntomas y son más contagiosos uno a dos días antes que comiencen los síntomas.

Manifestaciones clínicas

Hasta la mitad de las infecciones son asintomáticas u originan síntomas respiratorios no específicos. La parotiditis unilateral o bilateral que dura >2 días se presenta en 70 a 90% de las infecciones sintomáticas.

- Un pródromo que consiste en febrícula, malestar general, mialgias, cefalea y anorexia puede anteceder a la aparición de parotiditis y durar uno a siete días.
  - Por lo general, los pacientes con parotiditis tienen dificultades para comer, deglutir o hablar, y pueden tener otalgia.
  - El edema glandular desaparece en la primera semana.
- La epididimoorquitis es la segunda manifestación más frecuente de parotiditis y se presenta en 15 a 30% de los casos en varones pospúberes.
  - La orquitis, que se caracteriza por testículos dolorosos, hipersensibles y aumentados de tamaño, es bilateral en 10 a 30% de los casos y se resuelve al cabo de una semana.
  - La ooforitis (que se manifiesta por dolor abdominal bajo y vómito) ocurre en casi 5% de las mujeres con parotiditis.
  - La esterilidad después de la parotiditis es poco común.
- La enfermedad sintomática del SNC (p. ej., meningitis aséptica) ocurre en <10% de los pacientes y por lo general cede espontáneamente.
  - En la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, suelen predominar los neutrófilos en las primeras 24 h antes de ser reemplazados por los linfocitos en el segundo día.
  - En ocasiones, las parálisis de pares craneales causan secuelas permanentes, sobre todo sordera.
- Otras manifestaciones menos frecuentes de la parotiditis son pancreatitis, miocarditis, tiroiditis, nefritis y artritis. La parotiditis durante el embarazo no parece originar nacimientos prematuros, bajo peso al nacer o malformaciones fetales.

Diagnóstico

Por lo general, el diagnóstico de laboratorio se basa en la detección de antígenos virales o RNA en muestras clínicas (p. ej., frotis faríngeo, LCR, orina, líquido seminal) a través de la inmunofluorescencia o la PCR de transcripción inversa. Los análisis serológicos tienen utilidad limitada ya que se detecta IgM en <20% de los casos en pacientes inmunizados y a menudo, los títulos de IgG muestran fluctuaciones escasas entre las muestras de fase aguda y convaleciente.

Tratamiento

La parotiditis por lo general es una enfermedad benigna que se resuelve de forma espontánea; el tratamiento sintomático y de sostén son muy útiles.

Prevención

Las recomendaciones actuales en Estados Unidos consisten en un esquema de vacunación de dos dosis, en el que la primera dosis se administra al año de edad o después y la segunda dosis por lo menos un mes después de la primera. Los brotes como los que ocurrieron en 2006 en Estados Unidos, Reino Unido y Canadá, demuestran que la inmunidad provocada por la vacuna no es de por vida.

INFECCIÓN POR PARVOVIRUS

Microbiología

Parvovirus B19 (B19V), un DNA virus de una sola cadena, sin envoltura que pertenece a la familia Parvoviridae, es el único miembro de esta familia que ha demostrado ser un patógeno humano.

Epidemiología

B19V infecta exclusivamente al ser humano, es endémico en todo el mundo y se transmite a través de la vía respiratoria. Hacia los 15 años de edad ≥50% de los niños son seropositivos. De los pacientes ancianos, >90 tienen anticuerpo detectable.

Patogenia

B19V se replica en precursores eritroides, que están entre las escasas células que expresan el receptor de B19V, antígeno P de grupo sanguíneo (globósido). La infección causa viremia de títulos altos y detiene la eritropoyesis. Cuando ocurre una respuesta de anticuerpos IgM e IgG, se reanuda la eritropoyesis normal.

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de las infecciones por B19V son asintomáticas o están relacionadas con una enfermedad inespecífica leve.

- *Eritema infeccioso (quinta enfermedad).* La principal manifestación de la enfermedad sintomática por B19V, el eritema infeccioso, se presenta como una febrícula de casi siete a 10 días después de la exposición y un exantema facial "en mejilla abofeteada" (más frecuente en los niños) algunos días después. Dos o tres días después que aparece el exantema facial, un exantema macular reticular en forma de encaje puede diseminarse a las extremidades.
- *Síndrome de poliartropatía.* Las artralgias, por lo general simétricas y que afectan a las pequeñas articulaciones de las manos y a veces a los tobillos, las rodillas y las muñecas, ocurren en cerca de 50% de los adultos (con más frecuencia mujeres). La mayoría de los casos se resuelve en pocas semanas, pero algunos persisten por meses.
- *Crisis aplásica transitoria (TAC).* Los pacientes con trastornos hemolíticos crónicos (p. ej., hemoglobinopatías, anemia hemolítica autoinmunitaria) pueden presentar una crisis aplásica con infección por B19V que puede ser letal. Presentan síntomas relacionados con una anemia grave.
- *Aplasia eritrocítica pura/anemia crónica.* Los pacientes inmunodeficientes pueden presentar anemia persistente con reticulocitopenia, concentraciones altas de DNA de B19V en suero y concentraciones nulas o bajas de IgG de B19V. B19V a veces produce un síndrome hemofagocítico.
- *Hidropesía fetal:* La infección por B19V durante el embarazo puede causar hidropesía fetal u óbito fetal. El riesgo de infección fetal transplacentaria es de casi 30% y el riesgo de óbito (que ocurre sobre todo en las primeras etapas del segundo trimestre) es de 9%, aproximadamente. El riesgo de infección congénita es <1%.

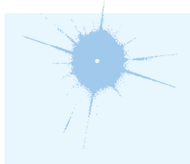
Diagnóstico

Por lo general, el diagnóstico en los pacientes inmunocompetentes se basa en la detección de anticuerpos IgM específicos de B19V, los cuales pueden detectarse al mismo tiempo que el exantema en el eritema infeccioso o hacia el día tres de la TAC.

- IgG específico de B19V es detectable hacia el séptimo día de la enfermedad y persiste de por vida.
- La detección de DNA de B19V mediante PCR cuantitativa debería utilizarse para diagnosticar TAC en etapa temprana o anemia crónica. En la infección aguda, la densidad de la viremia puede ser hasta $>10^{12}$ UI de DNA de B19V/mL de suero; por lo general, los pacientes con crisis aplásica transitoria o anemia crónica tienen $>10^{5}$ UI de B19V/mL.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR PARVOVIRUS

- El tratamiento de la infección por B19V generalmente es de sostén o no se dispone de ninguno específico. Si es necesario, se debe tratar la crisis aplásica transitoria mediante transfusiones.
- En pacientes que reciben inmunodepresores, el tratamiento se debe reducir en la medida de lo posible, para permitir una respuesta inmunitaria. La inmunoglobulina IV (400 mg/kg/d por cinco a 10 días) puede curar o mitigar la infección por B19V persistente en pacientes inmunodeprimidos.



Para una revisión detallada, véase Brown KE: Infecciones por parvovirus, cap. 221, p. 1195; Rainwater-Lovett K, Moss WJ: Sarampión, cap. 229, p. 1295; Zimmerman LA, Reef SE: Rubéola cap. 230e; y Rubin SA, Carbone KM: Parotiditis cap. 231e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

103 Infecciones por enterovirus

MICROBIOLOGÍA

- Los enterovirus reciben su nombre por su capacidad para multiplicarse en el tubo digestivo, pero no causan gastroenteritis de manera típica.
- Los enterovirus pertenecen a la familia Picornaviridae e incluyen más de 100 serotipos humanos: tres serotipos de poliovirus, 21 serotipos de coxsackievirus A, seis serotipos de coxsackievirus B, 28 serotipos de echovirus, enterovirus 68-71 y múltiples enterovirus (iniciando con el enterovirus 73) identificados en fecha reciente por técnicas moleculares. En Estados Unidos, casi 50 % de las infecciones enterovirales son causadas por coxsackie virus B1 y ecovirus 18, 9 y 6.

PATOGENIA

- Los estudios sobre las infecciones por poliovirus constituyen la base de nuestros conocimientos sobre la patogenia enteroviral.
- Después de ser ingerido, el virus de la poliomielitis infecta a las células epiteliales de la mucosa digestiva, se disemina hacia los ganglios linfáticos regionales, causa viremia y se multiplica en el sistema reticuloendotelial; en algunos casos, produce una segunda ronda de viremia.
- El virus llega al sistema nervioso central (SNC) por vía hematógena o por diseminación directa a través de las vías nerviosas.
- El virus se encuentra presente en la sangre por tres a cinco días. Se desprende de la orofaringe durante unas tres semanas y del tubo digestivo hasta 12 semanas después de la infección; los pacientes con hipogammaglobulinemia siguen eliminando el virus hasta por 20 años.
- La infección es controlada por la inmunidad humoral y secretora del aparato digestivo.

EPIDEMIOLOGÍA

- Los enterovirus causan enfermedades en todo el mundo, en especial en las regiones hacinadas y con higiene deficiente.
- Los lactantes y preescolares se infectan y diseminan al virus con mayor frecuencia.
- La transmisión se disemina principalmente por vía fecal-oral, pero también se han descrito las transmisiones aérea y placentaria.
- El periodo de incubación varía de dos a 14 días, aunque suele ser <1 semana. Los pacientes son más contagiosos poco antes o después de iniciados los síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Virus de la poliomielitis

Después de un periodo de incubación de tres a seis días, casi 5% de los pacientes exhibe una infección leve (poliomielitis abortiva) caracterizada por fiebre, malestar general, faringitis, mialgias y cefalea que casi siempre se resuelve en tres días.

- *Infección asintomática:* >90% de las infecciones.
- En casi 1% de los pacientes causa *meningitis aséptica (no paralítica)*. El examen del LCR revela glucosa y concentración de proteínas normales con pleocitosis linfocítica (algunas veces predominan al principio los leucocitos polimorfonucleares).
- La *variedad paralítica* es menos frecuente. Aproximadamente un día después de la presentación de meningitis aséptica aparece dolor intenso de espalda, cuello y músculos, así como debilidad motora gradual.
  - Esta debilidad es asimétrica y proximal, principalmente de las extremidades inferiores; con frecuencia se extiende también hacia los músculos de los brazos, abdomen, tórax y bulbares.

  - La parálisis ocurre sólo durante la fase febril.
  - La exploración física revela debilidad, fasciculaciones, tono muscular reducido e hiporreflexia o arreflexia en las regiones afectadas; algunas veces la hiperreflexia precede a la arreflexia. La parálisis bulbar se acompaña de disfagia, dificultad para expulsar las secreciones o disfonía.
  - En algunos pacientes se acompaña de insuficiencia respiratoria por aspiración o daño neurológico. La infección medular grave provoca colapso circulatorio.
  - La mayoría de los pacientes recupera la función, pero cerca de 66% sufre secuelas neurológicas residuales.
- *Poliomielitis relacionada con la vacuna*: el riesgo de adquirir poliomielitis después de la vacuna con el virus vivo, es de un caso por 2.5 millones de dosis y es casi 2 000 veces más alto en los individuos inmunodeficientes, en especial en pacientes con hipoagammaglobulinemia o agammaglobulinemia.
- *Síndrome pospoliomielitis*: nueva aparición de debilidad entre 20 y 40 años después de la poliomielitis. El comienzo es insidioso, el avance es lento y el periodo de meseta ocurre entre uno y 10 años.

Otros enterovirus

En Estados Unidos, cada año ocurren entre cinco y 10 millones de casos de infecciones sintomáticas por enterovirus distintas de la poliomielitis. Más de 50% de las infecciones enterovirales que no son causadas por el virus de poliomielitis son subclínicas.

- *Enfermedad febril inespecífica* (*gripe del verano*): Los pacientes experimentan un cuadro agudo con fiebre, malestar general y cefalea; síntomas de las vías respiratorias superiores; náusea y vómito.
  - Esta enfermedad se resuelve en una semana.
  - Ocurre durante el verano y el principio del otoño.
- *Infección generalizada del recién nacido:* Por lo general, en la primera semana de vida, los lactantes manifiestan una enfermedad similar a la septicemia bacteriana con fiebre, irritabilidad y letargia.
  - Algunas de sus complicaciones son miocarditis, hipotensión, hepatitis, coagulación intravascular diseminada, meningitis y neumonía.
  - El antecedente de un síndrome gripal reciente en la madre despierta la posibilidad de esta enfermedad.
- *Meningitis aséptica y encefalitis:* los enterovirus constituyen la causa de 90% de los casos de meningitis aséptica entre niños y adultos jóvenes donde es posible identificar un microorganismo; entre 10 y 35% de los casos de encefalitis viral son producidos por enterovirus.
  - Los pacientes manifiestan fiebre repentina aguda acompañada de escalofríos, cefalea, fotofobia, náusea y vómito y en la exploración física muestran meningismo. Algunas veces se acompaña de diarrea, erupción cutánea, mialgias, pelurodinia, miocarditis y herpangina. La encefalitis es mucho menos frecuente y por lo general es leve; el pronóstico es excelente en el paciente sano.
  - El examen del LCR revela pleocitosis, donde al principio predominan los polimorfonucleares pero en las primeras 24 h cambia a predominio linfocítico. El recuento celular total no suele ser >1 000/μL. Las concentraciones de glucosa y de proteínas en el LCR son normales.
  - Los síntomas desaparecen en una semana, pero las anormalidades del LCR persisten por más tiempo.
- *Pleurodinia* (*enfermedad de Bornholm*): estos pacientes manifiestan un cuadro agudo de fiebre acompañada de espasmos por dolor pleurítico (más frecuente en adultos) o dolor en la porción superior del abdomen (más común en niños) que generalmente dura 15 minutos. La fiebre cede cuando el dolor desaparece.
  - La causa más frecuente es el virus Coxsackie B.
  - Esta enfermedad se prolonga por varios días y se trata con antiinflamatorios no esteroideos y aplicación de calor en los músculos afectados.
- *Miocarditis y pericarditis*: los enterovirus (p. ej., virus Coxsackie B) provocan hasta 33% de los casos de miocarditis aguda. Los pacientes manifiestan síntomas de las vías respiratorias altas seguidos de fiebre, dolor torácico, disnea, arritmias y en ocasiones insuficiencia cardiaca congestiva.
  - Esta enfermedad es más frecuente en varones y recién nacidos (quienes padecen la variedad más grave), adolescentes y adultos jóvenes.

  - Algunas veces se ausculta un frote pericárdico y se observan anormalidades del segmento ST y de la onda T en el electrocardiograma, así como elevación de las enzimas miocárdicas séricas.
  - Hasta 10% de los pacientes desarrolla miocardiopatía dilatada crónica. En algunos casos se acompaña de pericarditis constrictiva.
- *Exantemas*: la infección por enterovirus constituye una causa importante de exantemas entre los niños durante los meses del verano y otoño. Dos de las causas más frecuentes son los virus ECHO 9 y 16.
- *Exantema viral de manos, pies y boca*: Las causas más frecuentes son el virus Coxsackie A16 y el enterovirus 71. Estos pacientes manifiestan fiebre, anorexia y malestar general, seguidos de disfagia y formación de vesículas en la mucosa bucal, lengua y dorso de los pies o palmas de las manos y en ocasiones en el paladar, úvula, pilares amigdalinos o pies.
  - Esta enfermedad es muy contagiosa con un índice de casi 100% entre niños pequeños. Los síntomas desaparecen en una semana.
  - En Taiwán en el año 1998 y China en los años 2008 a 2010 ocurrieron infecciones epidémicas por enterovirus 71; la última epidemia ocasionó alrededor de 500 000 infecciones y 126 muertes. Estos brotes epidémicos se asociaron con enfermedad del SNC (p. ej., encefalitis del tronco cerebral, convulsiones), miocarditis y hemorragia pulmonar. Hubo mayor número de muertes en niños ≤5 años de edad.
- *Herpangina*: es una infección causada por virus Coxsackie A. Estos pacientes manifiestan fiebre, dolor de garganta, odinofagia y disfagia con lesiones papulovesiculares de color gris blanquecino que se ulceran y se concentran en el tercio posterior de la boca.
  - Las lesiones persisten por varias semanas.
  - A diferencia de la estomatitis por herpes simple, la herpangina enteroviral no está relacionada con gingivitis.
- *Conjuntivitis hemorrágica aguda*: producida por enterovirus 70 y virus Coxsackie A24. Estos pacientes manifiestan un cuadro agudo caracterizado por dolor ocular intenso, visión borrosa, fotofobia, epífora acuosa, fiebre y cefalea. Muestran edema, quemosis y hemorragia subconjuntival. Los síntomas desaparecen en un lapso de 10 días.

DIAGNÓSTICO

- Los enterovirus se aíslan a partir de muestras faríngeas o rectales, heces fecales o líquidos corporales que normalmente son estériles.
  - Cuando el resultado es positivo en un líquido corporal que normalmente es estéril, como el líquido cefalorraquídeo (LCR) o suero, significa que existe infección.
  - Los cultivos de heces fecales y faringe reflejan colonización.
- La serotipificación no suele ser útil desde el punto de vista clínico.
- La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite detectar a todos los serotipos que infectan al ser humano, con sensibilidad alta (70-100%) y especificidad (80%).
  - Es menos probable que el resultado de la PCR del LCR sea positivo cuando el paciente tiene más de tres días con meningitis o con infección por enterovirus 71.
  - La PCR del suero también es útil en los casos de infección diseminada.

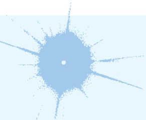
TRATAMIENTO INFECCIONES POR ENTEROVIRUS

- La mayor parte de las enterovirosis desaparece de forma espontánea, pero puede ser útil la inmunoglobulina en pacientes con defecto de la globulina γ e infección crónica.
- Los glucocorticoides están contraindicados.

PREVENCIÓN Y ERRADICACIÓN

- La higiene de las manos, el uso de batas y guantes y las precauciones sanitarias generales (durante siete días después de iniciada la enfermedad) evita la transmisión hospitalaria de enterovirus en las epidemias.
- Gracias a las vacunas contra el virus de la poliomielitis y a la implementación de los programas para erradicar la poliomielitis, ha sido posible eliminar en gran parte esta enfermedad por el virus de la poliomielitis silvestre; de los 293 casos ocurridos en el año 2012, 85% se produjeron en Nigeria e India. Se han producido algunos brotes y casos esporádicos por la vacuna contra la poliomielitis.

- Tanto la vacuna por vía oral (OPV) como la de virus inactivos (IPV), inducen la formación de anticuerpos IgG e IgA que persisten al menos por cinco años.
- La vacuna oral provoca una menor diseminación del virus, reduce el riesgo de transmitir al virus silvestre en la comunidad, es más barata y más fácil de administrar que la vacuna de virus inactivos. La tasa de seroconversión subóptima en niños de países con bajos ingresos económicos, incluso después de dosis míltiples de OPV, contribuye a hacer más difícil la erradicación.
- En los países desarrollados se han adoptado los programas de vacunación infantil con virus inactivos.
  - Los adultos que no han sido vacunados en Estados Unidos no necesitan inmunizarse en forma sistemática, pero deben recibir tres dosis de vacuna de virus vivos inactivos (la segunda dosis entre uno y dos meses después de la primera y la última entre seis y 12 meses más tarde) cuando viajan a un área endémica o si existe la posibilidad de que tengan contacto con virus de poliomielitis silvestre en su comunidad o lugar de trabajo.
  - Los adultos con mayor riesgo de tener contacto, que han recibido su primera serie de vacunas, deben recibir una sola dosis de vacuna de virus inactivos.



Para una revisión más detallada, véase Cohen JI: Infecciones por enterovirus parecovirus y reovirus, cap. 228, p. 1289, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

104 Infecciones virales transmitidas por insectos y animales

RABIA

Microbiología

La rabia es una zoonosis que se transmite generalmente al ser humano por la mordedura de un animal rabioso y causada por el virus de la rabia, un RNA virus no segmentado, no codificante y de una sola cadena que pertenece a la familia Rhabdoviridae. Cada reservorio animal alberga diferentes variantes del virus de la rabia.

Epidemiología

En todo el mundo la rabia canina produce alrededor de 55 000 fallecimientos humanos cada año, la mayor parte de ellos en Asia y África.

- En Estados Unidos y en la mayor parte de los demás países ricos en recursos, la rabia canina endémica se ha eliminado pero persiste en murciélagos, mapaches, zorrillos y zorros. En 2012, se confirmaron 6 162 casos de rabia animal en Estados Unidos.
- Los murciélagos (sobre todo los de pelo plateado y los pipistrela orientales) producen la mayoría de los casos humanos en Norteamérica, aunque es posible que no haya algún antecedente conocido de una mordedura por murciélago u otra exposición a murciélago.

Patogenia

El periodo de incubación puede fluctuar desde algunos días hasta >1 año pero por lo general es de 20 a 90 días. Durante la mayor parte de este periodo, el virus de la rabia está presente en la herida de la mordedura o cerca de la misma.

- El virus se une a los receptores de acetilcolina nicotínicos postsinápticos y se disemina en sentido centrípeto a lo largo de los nervios periféricos hacia el SNC con una velocidad de hasta casi 250 mm/día. El establecimiento de la infección en el SNC va acompañado de la diseminación centrífuga a lo largo de los nervios periféricos hacia los demás tejidos, incluidas las glándulas salivales, y de ahí que el virus sea excretado en la saliva de los animales rabiosos.
- El dato patológico más característico en el SNC es el *cuerpo de Negri*, una inclusión citoplásmica eosinofílica que consta de proteínas del virus de la rabia y RNA viral y que se localiza principalmente dentro de las células de Purkinje del cerebelo y en las neuronas piramidales del hipocampo.

Manifestaciones clínicas

Por lo general, la rabia se presenta como una encefalitis atípica sin pérdida del conocimiento; la enfermedad puede ser difícil de reconocer después del inicio del coma. Este padecimiento que casi siempre causa la muerte de la víctima pese al tratamiento intensivo, tiene tres fases.

- *Pródromo.* Los pacientes tienen fiebre, cefaleas, malestar general, náuseas, vómitos y ansiedad o agitación que duran de dos a 10 días. En 50 a 80% de los casos se observan parestesias, dolor o prurito cerca del punto de exposición (que por lo general ha cicatrizado para entonces) y es muy sugestivo de rabia.
- *Fase neurológica aguda.* Los pacientes presentan una forma encefalítica (furiosa) de rabia en 80% de los casos y una forma paralítica en 20%.
  - *Forma encefalítica.* Los pacientes presentan síntomas comunes a otras encefalitis virales (p. ej., fiebre, confusión, alucinaciones, combatividad y convulsiones) que duran de dos a 10 días. La disfunción autonómica es frecuente y consiste en hipersalivación, piel de gallina, arritmias cardiacas o priapismo.
    - Una característica distintiva de la rabia es la disfunción destacada del tronco del encéfalo en una etapa temprana que da por resultado hidrofobia y aerofobia (contracción involuntaria y dolorosa del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración, laríngeos y faríngeos en respuesta a la deglución de líquido o la exposición a una corriente de aire).
    - La hipersalivación y la disfunción faríngea producen la formación de espuma característica en la boca.
    - El fallecimiento suele ocurrir al cabo de algunos días de la afectación del tronco del encéfalo. Si se proporciona un tratamiento de apoyo intensivo, las complicaciones tardías son insuficiencia cardiopulmonar, alteraciones del equilibrio hídrico (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o diabetes insípida) y hemorragia de tubo digestivo.
  - *Forma paralítica.* Por motivos desconocidos, la debilidad muscular predomina pero las manifestaciones fundamentales de la encefalitis por la rabia no se presentan (hiperexcitabilidad, hidrofobia, aerofobia). La debilidad muscular suele comenzar en la extremidad que sufrió la mordedura y prosigue hacia la cuadriparesia.
- *Coma y muerte.* Aun con medidas de apoyo intensivas, el restablecimiento es infrecuente. La muerte por lo general ocurre al cabo de dos semanas.

Diagnóstico

En Norteamérica el diagnóstico suele considerarse relativamente tardío en la evolución clínica. La rabia debe valorarse en pacientes con encefalitis atípica aguda o parálisis fláccida aguda (lo que incluye aquellos en los que se sospecha síndrome de Guillain-Barré).

- La mayor parte de las pruebas de laboratorio sistemáticas en la rabia son normales o inespecíficas; es importante valorar diagnósticos alternativos, potencialmente tratables.
- Las pruebas de laboratorio específicas negativas de la rabia antes de la muerte nunca descartan un diagnóstico de la enfermedad y puede ser necesario repetir las pruebas después de un intervalo para la confirmación diagnóstica.
  - En el paciente no inmunizado previamente, los anticuerpos neutralizantes en el suero contra el virus de la rabia son diagnósticos, pero pueden no presentarse hasta una etapa tardía de la evolución de la enfermedad. La presentación de anticuerpos específicos del virus de la rabia en el líquido cefalorraquídeo indica encefalitis por rabia, sea cual sea el estado de inmunización.
  - La PCR-transcripción inversa (RT-PCR) permite detectar el virus en muestras de saliva reciente, líquido cefalorraquídeo y tejidos cutáneos y cerebrales.

  - Las pruebas de anticuerpo fluorescente directas son muy sensibles y específicas y pueden aplicarse a las muestras de tejido cerebral o de biopsia de la piel de la nuca (donde se encuentra el virus en los nervios cutáneos en la base de los folículos pilosos).

TRATAMIENTO RABIA

El tratamiento es paliativo y de sostén. No hay ningún tratamiento establecido para la rabia.

Prevención

La rabia es letal, pero casi siempre es evitable con la profilaxia apropiada después de la exposición durante el periodo de incubación. Sólo siete pacientes han sobrevivido a la infección por el virus de la rabia y sólo uno de ellos no había recibido la vacuna contra el virus antes del inicio de la enfermedad.

- En la **figura 104-1** se ilustra un algoritmo para la profilaxia contra la rabia después de la exposición.
  - El tratamiento de la herida local (p. ej., lavado minucioso, desbridamiento de tejido desvitalizado) puede reducir de forma considerable el riesgo de rabia.
  - Todos los pacientes no vacunados previamente deberían recibir inmunoglobulina contra la rabia humana (RIG, 20 UI/kg; 40 UI/kg para la RIG equina) en un rango no mayor a siete días después de la primera dosis de la vacuna. Toda la dosis debe infiltrarse en el lugar de la mordedura; si no es anatómicamente factible, se debe administrar RIG residual por vía intramuscular en una zona distante.
  - La vacuna contra la rabia de virus vivos inactivados (1 mL IM en la región deltoidea) se debe administrar lo más pronto posible y repetirse en los días tres, siete y 14 en los pacientes no vacunados previamente; los que ya se han vacunado precisan dosis de reforzamiento sólo en los días cero y tres.
- En ocasiones se administra profilaxia previa a la exposición a personas con alto riesgo (incluidos algunos viajeros a zonas endémicas para rabia). Se administra un esquema de vacunación primaria en los días cero, siete y 21 o 28.

INFECCIONES CAUSADAS POR VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ROEDORES

Microbiología y patogenia

La mayor parte de los virus zoonóticos sólo infectan y producen la enfermedad en forma incidental en el ser humano; hay sólo algunos microorganismos que son propagados con regularidad entre los seres humanos por los artrópodos.

- La principal familia de virus transmitidos por roedores o por artrópodos incluyen Arenaviridae, Bunyaviridae, Flaviviridae, Ortomixoviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae y Togaviridae, todos RNA virus.
- Los virus transmitidos por artrópodos infectan al vector después de alimentarse de sangre de un vertebrado virémico (por lo general no humano); luego de diseminarse a través del vector y llegar finalmente a las glándulas salivales, los virus pueden transmitirse a otro vertebrado al alimentarse de sangre.
- El ser humano se infecta con virus transmitidos por roedores mediante la inhalación de aerosoles que los contienen y a través del contacto estrecho con roedores crónicamente infectados y sus excrementos.

Manifestaciones clínicas

La infección suele ser leve; cuando la enfermedad ocurre, por lo general se manifiesta mediante uno de cuatro síndromes clínicos que a veces se superponen: fiebre y mialgia, encefalitis, artritis y exantema o fiebre hemorrágica (HF).

Fiebre y mialgias Éste es el síndrome más frecuente relacionado con los virus zoonóticos. Es característico que los pacientes tengan un inicio agudo de fiebre, mialgias intensas, malestar general y cefalea. El restablecimiento completo es habitual después de dos a cinco días de iniciada la enfermedad. Los siguientes, son ejemplos importantes.

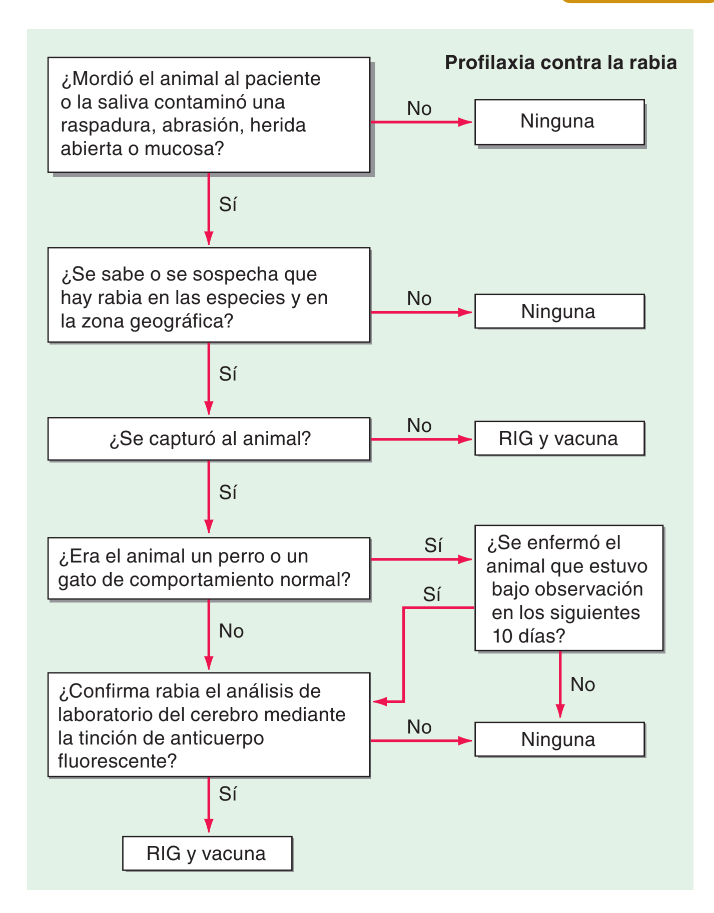


FIGURA 104-1 Algoritmo para la profilaxia contra la rabia después de la exposición. RIG, inmunoglobulina de la rabia. [De L Corey, en Harrison's *Principles of Internal Medicine*, 15 ed. E Braunwald *et al.* (eds): New York, McGraw-Hill, 2001, adaptado con autorización.]

- *Coriomeningitis linfocítica (LCM).* Es transmitida por ratones y hámsters mascotas infectados crónicamente a través de aerosoles de excrementos y secreciones. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes infectados cursan una fase febril por tres a seis días, remisión breve y luego fiebre recidivante, cefalea, náusea, vómito y signos meníngeos que duran una semana, aproximadamente.
  - Otras manifestaciones consisten en alopecia transitoria, artritis, faringitis, tos, exantema maculopapular y orquitis.
  - Las mujeres embarazadas pueden tener una infección leve y no obstante transmitir el virus al feto, el cual puede presentar hidrocefalia y coriorretinitis.
  - El diagnóstico se considera cuando un adulto tiene meningitis aséptica y cualquiera de los siguientes datos: temporada de otoño, un pródromo febril muy notable, concentración de glucosa baja en el líquido cefalorraquídeo o recuento de células mononucleares >1 000/μL en el líquido cefalorraquídeo.
  - La viremia de LCM es más factible en la fase febril inicial de la enfermedad. La coriomeningitis linfocítica también se puede diagnosticar mediante ELISA para captura de IgM en el suero o en el LCR o mediante RT-PCR del líquido cefalorraquídeo.

- *Dengue*. Con 50 a 100 millones de casos por año, el dengue probablemente sea la enfermedad viral transmitida por artrópodos, más importante del mundo. Los cuatro serotipos de virus del dengue son transmitidos por el mosquito *Aedes aegypti*, que también es un vector de la fiebre amarilla. Después de un periodo de incubación de dos a siete días, los pacientes presentan fiebre, cefalea, dolor retroorbitario, dorsalgia, mialgias intensas (*fiebre quebrantahuesos*), adenopatía, vesículas en el paladar y congestión de las escleróticas, de inicio súbito.
  - La enfermedad suele durar una semana y a menudo aparece un exantema maculopapular cerca del tiempo de la defervescencia (por lo general, tres a cinco días).
  - Una segunda infección con un serotipo del dengue diferente puede originar fiebre hemorrágica del dengue (DHF; véase adelante "fiebre hemorrágica").
  - El diagnóstico se establece mediante ELISA de IgM o pruebas serológicas pares durante el restablecimiento o mediante la detección de antígeno con ELISA o RT-PCR en la fase aguda. El virus se aísla fácilmente de la sangre durante la fase aguda mediante la inoculación de los mosquitos o el cultivo celular del mosquito. Puede documentarse leucopenia, trombocitopenia y un aumento de las concentraciones de aminotransferasa en suero.

Encefalitis Hay una gran variabilidad en la proporción de la enfermedad clínica a asintomática, la tasa de mortalidad y los efectos residuales dependiendo del virus causante. El paciente por lo general presenta un pródromo de signos y síntomas inespecíficos (fiebre, dolor abdominal, faringitis, manifestaciones respiratorias) que va seguido rápidamente de cefalea, signos meníngeos, fotofobia y vómito; la afectación de las estructuras más profundas causa letargia, disfunciones cognitivas, signos neurológicos focales y estado de coma. La encefalitis aguda, por lo general, dura de algunos días a dos a tres semanas y el restablecimiento puede ser lento e incompleto. Las causas tratables de encefalitis se deben descartar con rapidez (p. ej., HSV). A continuación se describen algunos ejemplos importantes de encefalitis por arbovirus.

- *Encefalitis japonesa.* Esta infección se presenta en toda Asia y en las Islas del Pacífico Occidental. Los casos graves suelen manifestarse con convulsiones y cuadro de parkinsonismo. Se dispone de una vacuna eficaz (que en condiciones ideales se administra en los días cero, siete y 30) y se utiliza en viajeros de verano a las zonas rurales de Asia, donde el riesgo puede ser de hasta un caso por 5 000 por semana.
- *Encefalitis del Nilo occidental*: se manifiesta en el hemisferio occidental y hoy en día es la principal causa de encefalitis por arbovirus en Estados Unidos; el virus del Nilo occidental es una causa común de enfermedad febril sin infección del SNC pero en ocasiones causa meningitis aséptica o encefalitis. La encefalitis, una secuela grave, y la muerte son más comunes en pacientes de edad avanzada, en pacientes diabéticos e hipertensos y en pacientes con enfermedad previa del SNC. Las manifestaciones clínicas poco comunes incluyen coriorretinitis, parálisis flácida y manifestaciones iniciales con déficit neurológico focal.
- *Encefalitis equina oriental.* La EEE ocurre principalmente en focos endémicos a lo largo de la Costa Oriental de Estados Unidos durante el verano y a principios del otoño; es una de las enfermedades por arbovirus más graves y se caracteriza por el inicio y la evolución rápida, el alto riesgo de mortalidad y las secuelas frecuentes (50 a 75%). La pleocitosis es frecuente con predominio de PMN en el líquido cefalorraquídeo en los días uno a tres de iniciada la enfermedad.

Artritis y exantema Los alfavirus son causas frecuentes de artritis verdadera que se acompaña de una enfermedad febril y un exantema maculopapular. Son ejemplos los siguientes.

- *Virus sindbis*: Se encuentra en el norte de Europa y sureste de África; tiene un periodo de incubación de menos de una semana y causa un exantema maculopapular que a menudo forma vesículas en el tronco y extremidades. La artritis de este trastorno es multiarticular, migratoria e incapacitante y la fase aguda se resuelve al cabo de algunos días; las artralgias pueden persistir durante meses o años.
- *Virus de Chikungunya.* Este virus que se localiza en África, Asia Rural y el Caribe, produce la aparición súbita de fiebre, artralgias graves, poliartritis migratoria que afecta principalmente a las articulaciones pequeñas y un exantema que comienza junto con la defervescencia entre el segundo y tercer día.
- *Virus del bosque de Barmah y del río Ross.* Este virus es causa de poliartritis epidémica en Australia y en las Islas del Pacífico Oriental y produce un exantema y afectación articular persistente, por

lo general sin que se presenten otros síntomas generales, después de un periodo de incubación de siete a nueve días. Debido a la artralgia, sólo alrededor de 50 y 10% de los pacientes pueden reanudar las actividades normales en un lapso de cuatro semanas y tres meses, respectivamente.

Enfermedad pulmonar Después de un periodo prodrómico de tres a cuatro días (p. ej., fiebre, malestar general, mialgias y molestias gastrointestinales), los pacientes con síndrome pulmonar por Hantavirus (HPS) entran a una fase cardiopulmonar que se caracteriza por taquicardia, taquipnea e hipotensión leve. Después de unas cuantas horas, la enfermedad puede progresar con rapidez a hipoxemia grave e insuficiencia respiratoria; la tasa de mortalidad es cercana a 30 a 40% con un buen tratamiento. Los pacientes que sobreviven los primeros dos días de hospitalización por lo general se recuperan sin secuelas.

- La enfermedad está vinculada con exposición a roedores. Los virus innominados infectan a los ratones del género Peromyscus y son el virus más importante que causa HPS en Estados Unidos.
- La trombocitopenia (un indicio clínico temprano), hemoconcentración, proteinuria hipoalbuminemia son manifestaciones típicas.
- Las pruebas de IgM en suero en fase aguda pueden dar resultados positivos, incluso durante la etapa prodrómica y pueden confirmar el diagnóstico. La RT-PCR de coágulos sanguíneos o tejido suelen proporcionar resultados positivos en los primeros siete a nueve días de la enfermedad.
- El tratamiento es inespecífico y requiere tratamiento respiratorio intensivo y otras medidas de sostén.

Fiebre hemorrágica viral (VHF) El síndrome de VHF es una gama de hallazgos originados por la inestabilidad vascular y la disminución de la integridad de los vasos. Todos los síndromes de fiebre hemorrágica comienzan súbitamente con fiebre y mialgias y puede avanzar a la postración intensa, cefalea, mareo, fotofobia, dolor abdominal o torácico, anorexia y alteraciones gastrointestinales. En la exploración física inicial, hay congestión conjuntival, hipersensibilidad muscular o abdominal dolorosa en la palpación, hipotensión, petequias y edema periorbitario. Los análisis de laboratorio por lo general muestran aumento en las concentraciones séricas de aminotransferasa, proteinuria y hemoconcentración. El choque, la hemorragia multifocal y la afectación del SNC (encefalopatía, estado de coma, convulsiones) son signos de mal pronóstico. El reconocimiento en una fase temprana es importante; se pueden instaurar las medidas de apoyo apropiadas y, en algunos casos, el tratamiento específico del virus.

- *Fiebre de Lassa.* Ésta es endémica y epidémica en África Occidental; tiene un inicio más gradual que otros síndromes de fiebre hemorrágica. La hemorragia se pone de manifiesto en 15 a 30% de los casos. A menudo se observa un exantema maculopapuloso en pacientes de tez clara con fiebre de Lassa.
  - Las mujeres embarazadas tienen tasas de mortalidad más altas y la tasa de mortalidad fetal es del 90%.
  - Se deben valorar los pacientes con viremia de alto riesgo o con una concentración sérica de aspartato aminotransferasa >150 UI/mL que tienen mayor riesgo de muerte; dicho riesgo parece disminuir con la administración de ribavirina (32 mg/kg IV por una dosis, seguidos de 16 mg/kg c/6 h por cuatro días y luego 8 mg/kg c/8 h por seis días).
- *Síndromes de fiebre hemorrágica Junin/argentino y machupo/boliviano:* Estos síndromes se parecen a la fiebre de Lassa; sin embargo, son frecuentes la trombocitopenia, la hemorragia y la disfunción del sistema nervioso central.
  - El tratamiento con anticuerpos pasivos para la fiebre hemorrágica *Junin/argentino* es eficaz y se dispone de una vacuna efectiva.
  - La ribavirina posiblemente sea eficaz en todos los síndromes de fiebre hemorrágica Sudamericana.
  - *Fiebre del Valle de Rift*. Aunque el virus de este tipo de fiebre suele producir fiebre y mialgias, la VHF puede presentarse con afectación hepática prominente, insuficiencia renal y probablemente coagulación intravascular diseminada (DIC).
  - La vasculitis retiniana puede presentarse en casi 10% de las infecciones por lo demás leves y la vista de los pacientes puede presentar alteraciones permanentes.
  - No hay ningún tratamiento demostrado para la fiebre del Valle de Rift. Se están realizando estudios en torno a una vacuna de virus vivos atenuados.

- *Fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS)*: esta entidad es causada más a menudo en Europa por el virus Puumala, en los Balcanes por el virus Dobrava-Belgrado y el este de Asia por el virus Hantaan.
  - Los casos graves de HFRS causados por el virus de Hantaan evolucionan en etapas identificables: la etapa *febril* con mialgias, que dura tres o cuatro días; la etapa de *hipotensión,* que a menudo se asocia a choque y que dura desde algunas horas hasta 48 h; la etapa *oligúrica* con insuficiencia renal, que dura tres a 10 días; y la etapa *poliúrica* con diuresis e hipostenuria.
  - Las infecciones por el virus Puumala producen un cuadro clínico muy atenuado pero la misma presentación general.
  - El análisis ELISA para captura de IgM es positivo en los primeros dos días después de la hospitalización y confirma el diagnóstico.
  - El elemento principal del tratamiento es la conducta expectante del choque y la insuficiencia renal. La ribavirina puede reducir las tasas de mortalidad y morbilidad en los casos graves cuando se comienza el tratamiento en los primeros cuatro días de la enfermedad.
- *Fiebre amarilla.* Fue una causa de epidemias importantes y produce un síndrome de HF característico con necrosis hepática prominente, con más frecuencia en las zonas urbanas de Sudamérica y África. Los pacientes tienen viremia por tres a cuatro días y pueden presentar ictericia, hemorragia, vómito oscuro, anuria y delirio terminal. La vacunación de los visitantes de zonas endémicas y el control del mosquito vector *A. aegypti* evitan la enfermedad.
- *Dengue grave.* La infección previa por un serotipo del virus del dengue heterólogo puede desencadenar anticuerpos no protectores y agravar la enfermedad si los pacientes se reinfectan. En los casos leves, ocurre letargia, trombocitopenia y hemoconcentración dos a cinco días después de la fiebre del dengue característica, por lo general en el periodo de defervescencia. En los casos graves, ocurre choque franco con cianosis, hepatomegalia, ascitis y derrames pleurales así como hemorragia del tubo digestivo. El periodo de estado de choque dura uno a dos días.
  - El riesgo disminuye de forma considerable después de los 12 años de edad; la DHF y el DSS son más frecuentes en mujeres que en varones, más graves en blancos que en negros y más frecuentes en personas bien nutridas que en las desnutridas; también es más común si la infección por virus del dengue 1 precede a la infección con virus del dengue 2 (a diferencia del virus del dengue 4).
  - Con una buena atención, la tasa de mortalidad global tiene un mínimo de 1%. El control de *A. aegypti*, el mosquito vector es la clave para controlar la enfermedad.

INFECCIONES POR LOS VIRUS DE ÉBOLA Y DE MARBURGO

Microbiología

La familia Filoviridae contiene dos géneros, *Marburgvirus* y *Ebolavirus,* que consisten en virus de RNA de una sola cadena no codificantes. El virus de Ébola consta de cinco especies denominadas por el lugar original donde se reconocieron.

- Los virus Marburgo y ébola son patógenos con nivel de bioseguridad 4, por sus elevadas tasas de mortalidad (con excepción del virus Reston, un virus del ébola, que es no patógeno para los seres humanos) y por su infectividad en aerosoles.

Epidemiología

- Los Filovirus patógenos para seres humanos son endémicos exclusivamente del África ecuatorial.
- Para febrero de 2016 se habían presentado alrededor de 31 000 infecciones por Filovirus en seres humanos; murieron alrededor de 13 000 personas (tasa de mortalidad cercana a 40%), con una mayoría abrumadora en el brote epidémico que ocurrió en el año 2014-2015.
- Desde el descubrimiento de los Filovirus en 1967, se han observado alrededor de 50 eventos naturales del hospedador a ser humano. Los murciélagos parecen ser un reservorio para los virus Marburgo y ébola.
- Ocurre transmisión de un ser humano a otro a través de contacto directo o exposición con líquidos corporales y tejidos infectados; no hay evidencia de transmisión mediante gotas de aerosoles respiratorios.

Patogenia

La característica patógena de la infección por Filovirus incluye supresión notable del sistema inmunitario, alteración grave del sistema de coagulación y alteración de la integridad vascular. Aunque las petequias, equimosis y otros signos hemorrágicos se detectan en los órganos internos, las mucosas y la piel, la hemorragia grave real es un evento poco común.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de tres a 25 días, los pacientes desarrollan un síndrome bifásico con una remisión relativa de uno o dos días separada en dos fases.

- La primera fase, de cinco a siete días, se caracteriza por fiebre de inicio súbito, escalofríos, cefalea, tos, mialgias, faringitis, artralgias y el desarrollo de exantema maculopapular.
- La segunda fase afecta al aparato digestivo (p. ej., dolor abdominal, vómito, diarrea), aparato respiratorio (p. ej., dolor torácico, tos), aparato vascular (hipotensión postural, edema), SNC (confusión, cefalea, estado de coma) y manifestaciones hemorrágicas.
- Las manifestaciones comunes incluyen leucopenia temprana seguida por leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia, aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas y prolongación del tiempo de coagulación.
- Los pacientes típicamente fallecen cuatro a 14 días después de la infección. Los que sobreviven pueden tener secuelas prolongadas e incapacitantes (p. ej., artralgias, astenia, iridociclitis, hipoacusia, psicosis, mielitis transversa).
- Los Filovirus pueden persistir en hígado, ojos o testículos de los supervivientes por meses después de la convalecencia y pueden reactivarse (dando origen a enfermedad recurrente) o transmitirse por vía sexual.

Diagnóstico

Las altas concentraciones de virus en la sangre pueden documentarse por ELISA con fijación de antígeno, aislamiento del virus o RT-PCR. Otros diagnósticos que deben descartarse (ya que simulan estrechamente la infección por virus del ébola o Marburgo) incluyen otras fiebres hemorrágicas virales (en particular fiebre amarilla), paludismo por *P. falciparum*, fiebre tifoidea y septicemia por bacterias gramnegativas.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR VIRUS MARBURGO Y DEL ÉBOLA

- Cualquier tratamiento debe administrarse bajo precauciones de gran seguridad por especialistas expertos utilizando equipo de protección personal apropiado (bata, guantes, cubiertas para zapatos, mascarilla) con el fin de evitar transmisión adicional.
- El tratamiento de las infecciones por Filovirus son por completo de sostén, ya que no se cuenta con tratamiento específico eficaz para el virus.
- Se están valorando varios tratamientos experimentales, incluidas vacunas, y han demostrado ciertos resultados prometedores en estudios a pequeña escala.



Para una revisión más detallada, véase Jackson AC: Rabia y otras infecciones por rhabdovirus, cap. 232, p. 1299; Kuhn JH, Peters CJ: Infecciones por virus transmitidos por artrópodos y roedores, cap. 233, p. 1304; y Kuhn JH: virus de Ébola y Marburgo, cap. 234, p. 1323, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

105 Infección por VIH y sida

DEFINICIÓN

Originalmente los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) definieron al sida como la "presencia de una enfermedad diagnosticada de manera confiable que indica cuando menos moderadamente un defecto de fondo en la inmunidad celular en ausencia de cualquier causa conocida para tal defecto". Una vez que se identificó al virus causal, el VIH, y se crearon análisis sensibles y específicos para esta infección, la definición del sida ha cambiado. Según la definición actual, las personas infectadas por el VIH se clasifican con base en las condiciones clínicas relacionadas con la infección por el virus y con el recuento de linfocitos T CD4+ (**cuadros 226-1** y **226-2**, pp. 1215 y 1216, en HPMI-19). Desde el punto de vista práctico, el médico debe considerar la infección por VIH como un espectro de trastornos que varían desde la infección primaria, con o sin el síndrome agudo por VIH, hasta la infección asintomática y la enfermedad avanzada que se caracteriza por infecciones oportunistas y neoplasias.

ETIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

La causa del sida es la infección con los retrovirus humanos VIH-1 o VIH-2. En el mundo la causa más frecuente es el VIH-1. Estos virus se transmiten por contacto sexual; por la transfusión de sangre o hemoderivados contaminados, cuando se comparten agujas y jeringas contaminadas; durante el parto o en la etapa perinatal de la madre al hijo; o por la leche materna. No se ha comprobado que el virus se pueda transmitir en forma casual o por contacto familiar, o por insectos, como mosquitos. Los profesionales de la salud y el personal de laboratorio que trabajan con muestras infectadas por VIH tienen un riesgo profesional confirmado, aunque bajo, de contraer la infección. El riesgo de que un profesional de la salud transmita VIH a sus pacientes a través de un procedimiento cruento es muy bajo.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el 1 de enero del año 2014, en Estados Unidos se habían diagnosticado aproximadamente 1 194 039 casos acumulados de sida; el número de muertes por sida alcanzó 660 000. Sin embargo, la mortalidad ha disminuido mucho en las últimas dos décadas, principalmente por el uso de antirretrovirales potentes. A la fecha se tiene un estimado de que 1.2 millones de personas en Estados Unidos viven con VIH; cerca de 13% de estas personas desconoce su propia infección. Se calcula que en Estados Unidos cada año se infectan 50 000 personas más; esta cifra ha permanecido estable cuando menos por 15 años. Entre los adultos y adolescentes recién diagnosticados con sida en el año 2013, ~80% fueron varones y 20% mujeres. De los nuevos diagnósticos de VIH/sida entre varones, 81% era secundario a contacto sexual entre varones, ~10% a contacto heterosexual y casi 5% al uso de drogas intravenosas. Entre las mujeres, casi 87% era causado por contacto heterosexual y alrededor de 12% a la inyección de drogas intravenosas. La infección por VIH/sida es una pandemia mundial, principalmente en países subdesarrollados. A finales del año 2014, el número calculado de casos de infección por VIH en el mundo fue de alrededor de 36.9 millones, 66% en el África subsahariana; 47% de los casos en mujeres y 2.6 millones en niños. En el año 2014 se contrajeron 2 millones de infecciones nuevas por VIH en el mundo y hubo 1.2 millones de muertes.

FISIOPATOLOGÍA E INMUNOPATOGENIA

La característica principal del sida es una profunda inmunodeficiencia secundaria a la deficiencia progresiva tanto cuantitativa como cualitativa en el subgrupo de linfocitos T conocidos como colaboradores o inductores. Este subgrupo de linfocitos T se define desde el punto de vista fenotípico

por la expresión en su superficie celular, de la molécula CD4, que sirve como receptor celular primario para el VIH. Para que el VIH-1 penetre en las células es necesario que exista un correceptor además del CD4. Los dos principales correceptores para el VIH-1 son los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. El VIH afecta principalmente a los linfocitos T CD4+ y los monocitos CD4+.

Infección primaria

Después de la transmisión inicial, el virus infecta a las células CD4+, probablemente linfocitos T, monocitos o células dendríticas derivadas de la médula ósea. Durante esta fase inicial y luego, el sitio principal donde se ubica y propaga la infección por VIH es el sistema linfoide. El tejido linfático del intestino tiene una función primordial en el establecimiento de la infección por VIH y en la reducción precoz de las células CD4+ de memoria.

Casi todos los pacientes experimentan una fase virémica durante la infección primaria; en algunos casos ésta se acompaña del "síndrome retroviral agudo", enfermedad similar a la mononucleosis (véase más adelante). Esta fase es importante porque el virus se disemina hacia el tejido linfoide y otros órganos en el cuerpo y finalmente es contenida parcialmente por una respuesta inmunitaria específica contra el VIH.

Establecimiento de la infección crónica y persistente

Pese a la potente respuesta inmunitaria que se manifiesta después de la infección primaria, el virus no se elimina del cuerpo. En su lugar, genera una infección crónica que persiste durante un promedio de 10 años antes de que el paciente sin tratamiento presente manifestaciones clínicas. Durante este periodo de latencia clínica, el número de linfocitos T CD4+ desciende de manera gradual pero manifiesta muy pocos signos y síntomas clínicos; sin embargo, casi siempre es posible identificar multiplicación viral al medir la viremia plasmática y demostrar que el virus se multiplica en el tejido linfoide. El nivel de viremia constante (llamado *concentración viral o carga viral*) tiene consecuencias importantes para el diagnóstico en cuanto al avance del sida entre casi seis meses a un año después de la infección; los individuos con una concentración viral reducida entre seis meses y un año después de la infección padecen sida con mayor lentitud que aquellos cuya carga viral es más alta en ese mismo momento (fig. 226-22, p. 1231, en HPMI-19).

Avance de la enfermedad por VIH

Después de un tiempo (a menudo de años), el recuento de linfocitos T CD4+ desciende a una cifra crítica (alrededor de 200/μL) en los pacientes que no reciben tratamiento o en aquellos cuyo régimen terapéutico no ha detenido la multiplicación viral (véase más adelante), y estos pacientes son propensos a sufrir infecciones oportunistas. El diagnóstico de sida se establece al encontrar un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL o una de las infecciones oportunistas que definen al sida. En estos pacientes, la reducción de la concentración viral por medio de un tratamiento eficaz con antirretrovirales, en especial manteniendo la carga viral plasmática en menos de 50 copias de RNA/mL, incluso en individuos con una cuenta reducida de linfocitos T CD4+, aumenta la supervivencia, aun cuando la cuenta de linfocitos T CD4+ no se eleva mucho después del tratamiento.

ANOMALÍAS INMUNITARIAS EN LA ENFERMEDAD POR VIH

En los pacientes con infección por VIH se ha observado una gran variedad de anormalidades inmunitarias que causan diversos grados de inmunodeficiencia. Éstas comprenden defectos tanto cuantitativos como cualitativos en la función de los linfocitos, y defectos cualitativos en la función de monocitos/macrófagos y linfocitos citolíticos (NK). También se han observado fenómenos autoinmunitarios en las personas con infección por VIH.

RESPUESTA INMUNITARIA A LA INFECCIÓN POR EL VIH

Poco después de la infección primaria, aparecen respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares contra el VIH (véase el resumen en el cuadro 226-7 y fig. 226-26, p. 1243, en HPMI-19). Las respuestas humorales comprenden anticuerpos con actividad enlazadora y neutralizante con VIH, así como anticuerpos que participan en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). Las respuestas inmunitarias celulares comprenden la generación de linfocitos T CD4+ y CD8+ espe-

cíficos contra el VIH, así como linfocitos citolíticos (NK) y mononucleares que median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Los linfocitos T CD8+ también suprimen la multiplicación del VIH de manera no citolítica ni limitada al complejo mayor de histocompatibilidad. Este efecto es mediado por factores solubles como las quimiocinas CC RANTES, MIP-1α y MIP-1β. En gran parte, la respuesta inmunitaria natural al VIH es inadecuada. Los anticuerpos neutralizantes que tienen una reacción extensa contra el VIH, no se generan con facilidad en los individuos infectados y no se ha informado la erradicación del virus por medio de respuestas inmunitarias naturales.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH depende de la posibilidad de demostrar la presencia de anticuerpos contra el VIH, la detección del VIH o de uno de sus componentes.

La prueba tradicional de detección en la infección por VIH es encontrar anticuerpos contra VIH, utilizando un enzimoinmunoanálisis (EIA). Esta prueba tiene una sensibilidad muy elevada (>99.5%) y es bastante específica. La mayor parte de los equipos comerciales de EIA permite detectar anticuerpos contra el VIH-1 y el VIH-2 y muchos también detectan el antígeno "core" p24 del VIH. La prueba que se utiliza con más frecuencia es la inmunoelectrotransferencia (Western blot), la cual identifica anticuerpos contra antígenos del VIH de peso molecular específico. Los anticuerpos contra el VIH empiezan a aparecer durante las primeras dos semanas de la infección y el periodo que transcurre entre la infección inicial y la aparición de anticuerpos detectables rara vez es mayor de tres meses. La concentración plasmática del antígeno p24 se eleva durante las primeras semanas después de la infección, antes de que aparezcan los anticuerpos contra el VIH. En la figura 105-1 se muestran los principios para utilizar estas pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH.

El VIH se puede cultivar directamente a partir de los tejidos, células sanguíneas periféricas o plasma, pero por lo general se realiza en el área de investigación. El material genético del VIH se detecta por medio de PCR con transcriptasa inversa PCR(RT-PCR), DNA ramificado (bDNA) o análisis basado en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA).

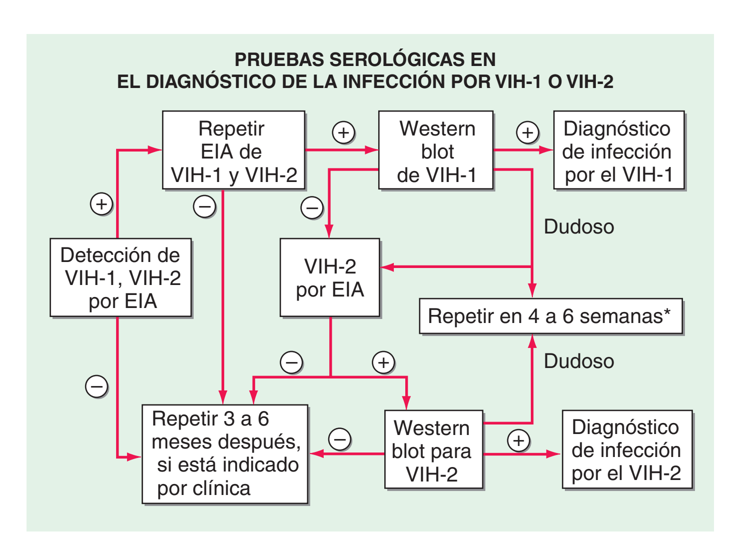


FIGURA 105-1 Algoritmo para utilizar las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por el VIH-1 o VIH-2. *El resultado dudoso de la inmunoelectrotransferencia (Western blot) entre cuatro y seis semanas después, reduce la probabilidad de infección por el VIH. Sin embargo, se debe repetir en dos ocasiones a intervalos de tres meses para descartarla. Otra opción es buscar el antígeno p24 de VIH-1 o RNA del VIH. EIA, enzimoinmunoanálisis.

Estas pruebas son útiles en los pacientes con un resultado positivo o indefinido en la EIA y un resultado indefinido en la inmunoelectrotransferencia. Serán positivas al principio de la infección y normalmente serán positivas en los pacientes cuyo estudio serológico es poco confiable (como sucede con los que padecen de hipogammaglobulinemia).

VIGILANCIA POR MEDIO DE ANÁLISIS DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

Una parte importante de la valoración sistemática y vigilancia del individuo con infección por VIH es el recuento de linfocitos T CD4+ y la concentración plasmática de RNA de VIH. Por lo general el recuento de linfocitos T CD4+ es un indicador aceptado de inmunocompetencia en los pacientes infectados por VIH y existe una relación cercana entre la cifra de linfocitos T CD4+ y las manifestaciones clínicas de sida (fig. 226-31, p. 1248, en HPMI-19). Los pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL son los que tienen mayor riesgo de padecer infección por *Pneumocystis jiroveci*, mientras que los pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ <50/μL son los que tienen mayor riesgo de sufrir una infección por citomegalovirus y por *Mycobaterium avium intracellulare*. Al momento del diagnóstico se realiza medición de linfocitos T CD4+ y luego cada tres a seis meses (si la cifra está descendiendo, el estudio se realiza con mayor frecuencia). Si bien la cantidad de linfocitos T CD4+ proporciona información sobre el estado inmunitario actual del paciente, la concentración de RNA del VIH pronostica lo que sucederá con el recuento de linfocitos T CD4+ en el futuro cercano y por tanto refleja el pronóstico clínico. La concentración plasmática de RNA del VIH se debe medir en el momento del diagnóstico y a partir de entonces, cada tres o cuatro meses en el paciente sin tratamiento. Esta medida también es útil para tomar decisiones terapéuticas sobre el tratamiento antirretroviral (véase más adelante). Después de iniciado el tratamiento o de cualquier cambio terapéutico, la concentración de RNA del VIH se mide cada cuatro semanas hasta establecer la eficacia del régimen terapéutico al obtener una nueva concentración constante de RNA del VIH. Durante el tratamiento, la concentración de RNA del VIH se mide cada tres a cuatro meses para valorar la eficacia del tratamiento.

La sensibilidad del VIH que tiene un individuo a los distintos antirretrovirales se establece por medio de pruebas genotípicas o fenotípicas. En manos expertas, las pruebas de resistencia para seleccionar un esquema antirretroviral nuevo cuando falla el actual provocan un descenso mayor a casi 0.5 log de la carga viral frente a la eficacia de los regímenes terapéuticos que se seleccionan únicamente con base en los antecedentes medicamentosos. Las pruebas de resistencia del VIH también son de utilidad para seleccionar el régimen terapéutico inicial en las áreas geográficas donde la prevalencia de resistencia basal es mayor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH

Una descripción completa rebasa el alcance de este capítulo. A continuación se resumen las principales características clínicas y las diversas fases de la infección por el VIH (véase también el capítulo 226, HPMI-19).

Síndrome (retroviral) agudo por VIH

Entre 50 y 70% de los individuos infectados experimenta un síndrome agudo tres a seis semanas después de la infección primaria. Las características clínicas son múltiples (cuadro 105-1), dura entre una y dos semanas y desaparece espontáneamente cuando se forma la respuesta inmunitaria contra el VIH y la carga viral disminuye. En este momento la mayoría de los pacientes inicia una fase de latencia clínica, aunque algunos padecen un deterioro inmunitario y clínico rápidamente progresivo.

Infección asintomática

El intervalo entre la infección por el VIH y la aparición de la enfermedad varía considerablemente, pero se calcula que el promedio es de 10 años en las personas que no reciben tratamiento antirretroviral combinado (cART, por sus siglas en inglés). El sida con multiplicación viral activa avanza durante este periodo asintomático y el recuento de linfocitos T CD4+ desciende. La velocidad con la que avanza la enfermedad es directamente proporcional a la concentración plasmática de RNA del VIH. Un paciente con una concentración elevada de RNA de VIH avanza con mayor rapidez que el que tiene una concentración reducida.

CUADRO 105-1 Características clínicas del síndrome agudo por VIH

Generales	Neurológicas
Fiebre	Meningitis
Faringitis	Encefalitis
Linfadenopatía	Neuropatía periférica
Cefalea/dolor retroorbitario	Mielopatía
Artralgias/mialgias	Dermatológicos
Letargo/malestar general	Exantema maculopapular eritematoso
Anorexia/pérdida de peso	Úlceras mucocutáneas
Náusea/vómito/diarrea	

Fuente: Tomado de B Tindall, DA Cooper: *AIDS* 5:1, 1991.

Enfermedad sintomática

Los síntomas del sida ocurren en cualquier momento de la infección por VIH. En general, el espectro de esta enfermedad cambia conforme disminuye el recuento de linfocitos T CD4+. Las complicaciones más graves y peligrosas de la infección por VIH ocurren en pacientes con linfocitos T CD4+ <200/μL. En general, el espectro clínico del sida cambia de manera constante conforme los pacientes viven más tiempo y aparecen métodos mejores y más novedosos para tratamiento y profilaxia de las infecciones oportunistas. Además, cada vez se observa una mayor variedad de problemas neurológicos, cardiovasculares y hepáticos en los pacientes infectados por VIH y probablemente son una consecuencia directa de la misma infección. El elemento principal para el tratamiento de las complicaciones sintomáticas del sida, ya sean primarias o secundarias, es detener la multiplicación del VIH por medio de una combinación de antirretrovirales y profilaxia primaria y secundaria. A continuación se resumen los principales síndromes clínicos que se observan durante la fase sintomática de la infección por VIH.

- *Linfadenopatía generalizada persistente*: adenopatía palpable en dos o más regiones extrainguinales que persiste durante más de tres meses sin otra explicación que la infección por el VIH. En muchos de estos pacientes la enfermedad avanza.
- *Síntomas generales*: fiebre que persiste por más de un mes, pérdida de peso involuntaria >10% del peso corporal basal, diarrea >1 mes de duración sin causa evidente.
- *Trastornos neurológicos*: el más frecuente es el trastorno neurocognitivo asociado al VIH (HAND); otras complicaciones neurológicas son infecciones oportunistas como la toxoplasmosis y la meningitis criptocóccica, linfoma primario del SNC, sarcoma de Kaposi del SNC, meningitis aséptica, mielopatía, neuropatía periférica y miopatía.
- *Infecciones secundarias*: los microorganismos infecciosos secundarios más comunes incluyen *P. jiroveci* (neumonía), citomegalovirus (coriorretinitis, colitis, neumonitis, inflamación de las glándulas suprarrenales), *Candida albicans* (moniliasis bucal, esofagitis), *M. avium intracellulare* (infección circunscrita o diseminada), *M. tuberculosis (*pulmonar o diseminada), *Cryptococcus neoformans* (meningitis, infección diseminada), *Toxoplasma gondii* (encefalitis, tumor intracerebral), virus del herpes simple (lesiones mucocutáneas graves, esofagitis), diarrea por *Cryptosporidium* spp. o Isospora *belli* (diarrea), JC virus (leucoencefalopatía multifocal progresiva), bacterias patógenas (neumonía, sinusitis, dérmica).
- *Neoplasias secundarias*: sarcoma de Kaposi (cutáneo y visceral, evolución más fulminante que en los pacientes sin el VIH), linfoma (de linfocitos B primarios, puede ser de SNC o sistémico). El sarcoma de Kaposi, los linfomas de cavidades corporales y la enfermedad de Castleman se vinculan con la infección por el virus de herpes humano-8 (HHV-8) en tanto que los linfomas de linfocitos B se vinculan con frecuencia con el virus de Epstein-Bar.
- *Otras enfermedades*: en pacientes con VIH se observa una gran variedad de síndromes específicos para diversos órganos, ya sea como manifestaciones primarias de la infección por VIH o como complicaciones del tratamiento. En estos pacientes también se observa cada vez con mayor frecuencia las enfermedades propias del envejecimiento.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR VIH (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 226, HPMI-19)

Algunos de los principios generales del tratamiento de estos pacientes comprenden asesoramiento, apoyo psicosocial y detección de infecciones y otras enfermedades, para lo que es necesario tener un conocimiento extenso de las enfermedades y trastornos que acompañan a la infección por VIH.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (CUADRO 105-2) La base del tratamiento médico de la infección por VIH es una combinación de antirretrovirales o cART. Un componente importante para prolongar la vida y mejorar su calidad en los pacientes con infección por VIH es suprimir la multiplicación viral. Información proveniente de estudios observacionales y ensayos clínicos controlados al azar ha demostrado que el cART resulta beneficioso para los pacientes en cualquier etapa de la infección por VIH lo que se traduce en una disminución en el riesgo de transmitir la infección a una pareja no infectada. Sin embargo, aún no se conocen las respuestas de numerosas interrogantes sobre el tratamiento del sida. Una de ellas es el momento en el que se debe iniciar el tratamiento con antirretrovirales, cuál es el mejor esquema de cART, cuándo se debe cambiar el régimen y cuáles son los fármacos que se deben modificar si se hace algún cambio. En el cuadro 105-2 se enumeran los medicamentos autorizados en la actualidad para el tratamiento del VIH/sida. Estos fármacos pertenecen a alguna de las cuatro categorías principales: los que inhiben a la transcriptasa inversa viral, los que inhiben a la proteasa viral, los que inhiben la penetración viral y los que inhiben a la integrasa viral; se deben tener en mente numerosas interacciones farmacológicas, cuando se utilizan.

Análogos de los nucleósidos/nucleótidos Actúan produciendo una terminación prematura de la cadena del DNA durante la retrotranscripción del RNA viral a RNA proviral y se deben combinar con otros antirretrovirales. Se utilizan principalmente con otros análogos de los nucleósidos y con un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa o con un inhibidor de la proteasa (véase más adelante).

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa Tales fármacos interfieren con la función de la transcriptasa inversa del VIH-1 al fijarse a ciertas regiones fuera del sitio activo provocando cambios en la conformación de la enzima que la inactivan. Estos medicamentos son potentes pero, cuando se utilizan como monoterapia, causan surgimiento inmediato de mutantes farmacorresistentes. En la actualidad, cinco miembros de esta clase, *nevirapina*, *delavirdina*, *efavirenz, etravirina* y *rilpivirina* están disponibles para uso clínico. Se pueden combinar con otros antirretrovirales.

Inhibidores de la proteasa Son inhibidores potentes y selectivos de la proteasa del VIH-1 y son activos a nivel nanomolar. Por desgracia, como sucede en el caso de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, su potencia se acompaña del surgimiento rápido de cepas resistentes cuando se utilizan en forma de monoterapia. Por tanto, se deben combinar con otros antirretrovirales.

Inhibidores de la penetración del VIH Actúan interfiriendo con la fijación del VIH con su receptor o correceptor o interfiriendo con el proceso de fusión. En la actualidad una gran variedad de moléculas pequeñas que se fijan a los correceptores del VIH-1 se encuentra en estudios clínicos. Los primeros fármacos de esta clase que serán autorizados son el inhibidor de la fusión *enfuvirtide* y el inhibidor de la penetración, *maraviroc*.

Inhibidores de la integrasa del VIH Interfieren con la integración del DNA proviral en el genoma de la célula del hospedador. El primer fármaco de esta clase, *raltegravir*, fue aprobado en 2007 para utilizarlo en pacientes que ya habían recibido tratamientos previos. También se han aprobado para su uso clínico otros dos inhibidores de integras, dolutegravir y elvitegravir.

Selección del tratamiento antirretroviral La gran cantidad de antirretrovirales disponibles y el número relativamente reducido de criterios clínicos de valoración convierten al tema del tratamiento con antirretrovirales en uno de los más controvertidos dentro del manejo de los pacientes con VIH.

CUADRO 105-2 Antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos secundarios
Nucleósido o nucleótido Inhibidores de la transcriptasa inversa					
Zidovudina (AZT, azidotimidina, Retrovir, 3'azido 3'deoxitimidina)	Autorizado	Tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros antirretrovirales	200 mg c/8 h o 300 mg c/12 h	19 frente a una muerte en el estudio original comparativo con placebo en 281 pacientes con sida o complejo relacionado con sida	Anemia, granulocitopenia, miopatía, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, cefalea, náusea, pigmentación ungueal, anomalías lipídicas, atrofia de lípidos, hiperglicemia
		Prevención de la transmisión maternofetal del VIH		En embarazadas con recuento de linfocitos T CD4+ ≥200/µL, zidovudina VO comenzando en las semanas 14 a 34 de la gestación más fármaco IV durante el trabajo de parto y el parto más zidovudina VO al lactante durante 6 semanas redujo la transmisión del VIH en 67.5% (de 25.5 a 8.3%), $n = 363$	
Lamivudina (Epivir, 2'3'-dideoxi 3'tiacitidina, 3TC)	Autorizado	En combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH	150 mg c/12 h 300 mg/día	Superior a la zidovudina sola en relación con los cambios en el recuento de CD4 en 495 pacientes que nunca habían recibido zidovudina y en 477 pacientes que ya la habían recibido. El recuento total de linfocitos T CD4+ en el grupo que recibió zidovudina fue igual al valor basal a las 24 semanas, mientras que en el grupo que recibió zidovudina y lamivudina, fue entre 10 y 50 cel/µL mayor que la cifra basal. Se observó una reducción de 54% en el avance a sida/muerte en comparación con la zidovudina sola	Exacerbación de la hepatitis en pacientes co-infectados con el HBV que suspenden los fármacos

Emtricitabina (FTC, Emtriva)	Autorizado	En combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH	200 mg/día	Similar a la estavudina en combinación con didanosina y efavirenz en 571 pacientes que no habían recibido tratamiento previo; similar a la lamivudina en combinación con zidovudina o estavudina más NNRTI o inhibidores de la proteasa en 440 pacientes que permanecieron bien cuando menos durante 12 semanas con un régimen a base de lamivudina	Hepatotoxicidad en pacientes co-infectados con el HBV que suspenden el fármaco, cambios de coloración de la piel.
Abacavir (Ziagen)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	300 mg c/12 h	Abacavir + zidovudina + lamivudina equivalente a indinavir + zidovudina + lamivudina en cuanto a la supresión de la carga viral (casi 60% en cada grupo con <400 copias de RNA del VIH/mL de plasma) y aumento de las células CD4 (casi 100/μL en cada grupo) a las 24 semanas	Reacciones de hipersensibilidad en individuos HLA-B5701+ (en ocasiones letal); fiebre, eritema, náusea, vómito, malestar general o fatiga y anorexia
Tenofovir (Viread)	Autorizado	Para administrar en combinación con otros antirretrovirales cuando está indicado el tratamiento	300 mg/día	Reducción de casi 0.6 log en la concentración de RNA de VIH-1 cuando se agregó al régimen de base en pacientes que ya habían recibido tratamiento previo	Posibles efectos nefrotóxicos, osteomalacia, exacerbación de la hepatitis en pacientes co-infectados con el HBV que suspenden el fármaco
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa					
Nevirapina (Viramune)	Autorizado	Combinado con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección progresiva por el VIH	200 mg/d por 14 días y luego 200 mg c/12 h o 400 mg de liberación prolongada c/24 h	Elevación del recuento de linfocitos T CD4+, reducción del RNA del VIH cuando se combina con nucleósidos	Exantema, efectos hepatotóxicos

(*continúa*)

CUADRO 105-2 Antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH (*Continuación*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos secundarios
Efavirenz (Sustiva)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros antirretrovirales	600 mg al acostarse	Efavirenz + zidovudina + lamivudina similar a indinavir + zidovudina + lamivudina en relación con la supresión de la carga viral (un mayor porcentaje del grupo que recibió efavirenz obtuvo una carga viral <50 copias/mL; sin embargo, el índice de interrupción en el grupo que recibió indinavir fue inesperadamente elevado, provocando la mayor parte de los "fracasos" terapéuticos); el recuento de células CD4+ aumentó (casi 140/µL en cada grupo) a las 24 semanas	Exantema, disforia, pruebas de la función hepática elevadas, somnolencia, sueños anormales, depresión, anormalidades en lípidos, con potencial teratógeno
Etravirina (Intelence)	Autorizado	En combinación con otros antirretrovirales en pacientes con experiencia terapéutica y datos de multiplicación viral además de una cepa de VIH-1 resistente al inhibidor no nucleósido de la retrotranscriptasa y a otros antirretrovirales	200 mg c/12 h (o dos veces al día)	Mayores tasas de disminución del RNA del VIH a <50 copias/mL (56% en compración con 39%); incrementos mayores en el recuento de linfocitos T CD4+ (89 vs. 64) en comparación con placebo cuando se administra en combinación con un régimen de base optimizado	Exantema, náusea, reacciones de hipersensibilidad

Rilpivirina (Edurant)	Autorizado	En combinación con otros fármacos en pacientes que no han recibido tratamiento cuando se indica el tratamiento	25 mg c/24 h	No inferior a efavirenz con respecto a la supresión a la semana 48 en 1 368 pacientes no tratados, excepto en pacientes con niveles de RNA del VIH previo al tratamiento >100 000 donde resultó menos eficaz	Náusea, mareo, somnolencia, vértigo, menor toxicidad al SNC y exantema que el efavirenz
Inhibidores de la proteasa					
Ritonavir (Norvir)	Autorizado	En combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH cuando se justifica el tratamiento	600 mg cada 12 h (también en dosis más bajas como potenciador farmacocinético)	Disminución en la incidencia acumulativa de progresión clínica o muerte de 34 a 17% en los pacientes con conteo de linfocitos T CD4+ <100/µL que han recibido tratamiento durante una media de seis meses	Náusea, dolor abdominal, hiperglicemia, redistribución de la grasa, anormalidades de los lípidos, puede alterar los niveles de varios fármacos, parestesias, pruebas de la función hepática elevadas
Atazanavir (Reyataz)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por el VIH combinado con otros antirretrovirales	400 mg c/24 h + ritonavir 100 mg c/24 h cuando se administra con efavirenz	Similar a efavirenz cuando se administra en combinación con zidovudina + lamivudina en un estudio de 810 pacientes que no han recibido tratamiento; comparable con el nelfinavir cuando se administra en combinación con estavudina + lamivudina en un estudio de 467 pacientes sin tratamiento previo	Hiperbilirrubinemia, prolongación de PR, náusea, vómito, hiperglucemia, redistribución de la grasa, exantema, transaminasa elevada, cálculos renales
Darunavir (Prezista)	Autorizado	En combinación con 100 mg de ritonavir para tratamiento combinado en adultos que han tenido tratamiento previo	600 mg + 100 mg de ritonavir dos veces al día con alimentos	Los pacientes con exposición previa a antirretrovirales por periodos prolongados y que se trataron con una nueva combinación con darunavir mostraron un cambio de -1.89 logaritmos en los niveles del RNA del VIH y un aumento a 92 en el recuento de linfocitos T CD4+ en comparación con -0.48 logaritmos y 17 células en el grupo control; esto a las 24 semanas.	Diarrea, náusea, cefaleas, exantema, hepatotoxicidad, hiperlipidemia, hiperglucemia

(*continúa*)

CUADRO 105-2 Antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH (*Continuación*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos secundarios
Inhibidores de entrada					
Enfuvirtide (Fuzeon)	Autorizado	En combinación con otros fármacos en pacientes con tratamiento previo con evidencia de proliferación de VIH a pesar del tratamiento antirretroviral en curso	90 mg SC c/12 h	En pacientes con tratamiento previo, superior al placebo cuando se añade a un basal optimizado (37% en comparación con 16% con <400 copias/mL de RNA de VIH a las 24 semanas; + 71 en comparación con 35 linfocitos T CD4+ a 24 semanas)	Reacciones en el sitio de la inyección, reacciones de hipersensibilidad, aumento en los casos de neumonías bacterianas
Maraviroc (Selzentry)	Autorizado	Combinado con otros antirretrovirales en el tratamiento de los adultos infectados únicamente con VIH-1 CCR5-trófico	150-600 mg c/12 h, según los demás medicamentos que se utilicen simultáneamente (véase el texto)	A las 24 semanas, entre 635 pacientes con virus trófico para CCR5 y de RNA de VIH-1 >5 000 copias/mL a pesar de tratamiento previo de por lo menos 6 meses de al menos un fármaco de tres de las cuatro clases de antirretrovirales, 61% de los pacientes asignados al azar para recibir maraviroc logró alcanzar una concentración de RNA del VIH <400 copias/mL frente a 28% de los pacientes que recibieron placebo	Efectos hepatotóxicos, nasofaringitis, fiebre, tos, eritema, dolor abdominal, mareo, síntomas musculoesqueléticos
Inhibidor de la integrasa					
Raltegravir	Autorizado	En combinación con otros fármacos antivirales	400 mg cada 12 h	A las 24 semanas, entre 436 pacientes con resistencia a tres clases de farmacos, 76% de los pacientes asignados al azar recibieron raltegravir y tuvieron concentraciones de RNA VIH <400 copias/ml en comparación con 41% de los pacientes asignados al azar que recibieron placebo.	Náusea, cefalea, diarrea, aumento de CPK, debilidad muscular, rabdomiólisis.
Elvitegravir	Autorizado	En combinación con otros antirretrovirales	Una tableta al día	No inferior a raltegravir o atazanavir/ritonavir en pacientes con tratamiento previo	Diarrea, náusea, infecciones de las vías respiratorias altas, cefalea

Dolutegravir (Tivicay)	Autorizado	En combinación con otros antirretrovirales	50 mg al día en pacientes que no han recibido tratamiento previo; 50 mg dos veces al día en pacientes con tratamiento previo o en aquellos que recibieron efavirenz o rifampicina	No inferior a raltegravir, superior a efavirenz o darunavir/ritonavir	Insomnio, cefalea, reacciones de hipersensibilidad, efectos de toxicidad hepática

Abreviaturas: ARC, complejo parecido al sida; NNRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

CUADRO 105-2A Combinación de fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH

Fármaco	Componentes	Fármaco	Componentes
Atripla	Efavirenz, tenofovir DF (TDF), emtricitabina	Odefsey	Rilpivirina, TAF, emtricitabina
Combivir	Zidovudina, lamivudina	Prezcobix	Darunavir-cobicistat
Complera	Rilpivirina, TDF, emtricitabina	Stribild	Elvitegravir-cobicistat, TDF, emtricitabina
Epzicom	Abacavir, lamivudina	Triumeq	Dolutegravir, abacavir, lamivudina
Evotaz	Atazanavir-cobicistat	Trizivir	Abacavir, zidovudina, lamivudina
Genvoya	Elvitegravir-cobicistat, tenofovir alafenamida (TAF), emtricitabina	Truvada	TDF, emtricitabina
Kaletra	Lopinavir-ritonavir		

Fuente: Base de datos sobre fármacos InfoSIDA, https://aidsinfo.nih.gov/drugs.

CUADRO 105-3 Principios del tratamiento de la infección por VIH

1. La multiplicación constante del VIH daña al sistema inmunitario provocando que progrese a sida.
2. La concentración plasmática de RNA del VIH indica la magnitud de la multiplicación viral y la velocidad con la que se destruyen los linfocitos T CD4+. El recuento de estas células indica la inmunocompetencia.
3. La velocidad con la que la enfermedad avanza difiere entre las distintas personas y las decisiones terapéuticas se deben individualizar según la concentración plasmática de RNA del VIH y el recuento de linfocitos T CD4+.
4. Uno de los objetivos del tratamiento es suprimir lo más posible la multiplicación viral; entre mayor sea la supresión menos probable es la aparición de cepas resistentes.
5. Las estrategias terapéuticas más efectivas incluyen el inicio simultáneo de combinaciones de fármacos antirretrovirales efectivos que el paciente no ha recibido previamente y que no poseen reacciones cruzadas con los antirretrovirales que ya ha recibido el paciente.
6. Los antirretrovirales que se utilizan en tratamientos combinados se usarán según los esquemas y posologías óptimas.
7. El número de fármacos disponibles es limitado. Cualquier decisión sobre el tratamiento antirretroviral tiene consecuencias a largo plazo sobre las opciones futuras para el paciente.
8. Sin importar el estado del embarazo, las mujeres deben recibir el tratamiento antirretroviral más adecuado.
9. Los mismos principios se aplican a niños y adultos. El tratamiento de los niños con infección por VIH comprende aspectos farmacológicos, virológicos e inmunológicos únicos.
10. Una parte importante para obtener el efecto máximo de determinado esquema es el cumplimiento del tratamiento. Entre más sencillo sea el régimen, más fácil será para el paciente seguirlo.

Fuente: Modificado de *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS y la Henry J. Kaiser Family Foundation.

El *U.S. Department of Health and Human Services* patrocinó a un grupo que estableció los principios del tratamiento de la infección por VIH (**cuadro 105-3**). Las decisiones terapéuticas deben tomar en consideración el hecho de que se está enfrentando una infección crónica y que quizá no es posible erradicar por completo al VIH con los esquemas actuales. Por tanto, no siempre conviene iniciar el tratamiento contra la infección por VIH en el momento del diagnóstico y las decisiones terapéuticas deben considerar el equilibrio entre los riesgos y los beneficios. En la actualidad, una medida razonable es iniciar el tratamiento con antirretrovirales en cualquier persona con síndrome agudo por VIH. Además, en ocasiones es conveniente administrar un esquema de cuatro semanas de tratamiento en las personas no infectadas inmediatamente después de haber tenido contacto de alto riesgo con el VIH (véase más adelante).

Una vez que se decide iniciar el tratamiento, el médico debe establecer los fármacos que utilizará en el esquema inicial. En la actualidad, las opciones para el tratamiento inicial son las siguientes: 1) dos análogos nucleósidos/nucleótidos (uno de los cuales suele ser lamivudina o emtricitabina) combinados con un inhibidor de la proteasa; 2) dos análogos nucleósidos/nucleótidos con un inhibidor de la proteasa; 3) dos análogos nucleósidos/nucleótidos con un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. En la actualidad no existe evidencia clara para distinguir entre estas alternativas. Después de iniciado el tratamiento se debe esperar una reducción de 1 log (10 veces menor) del RNA del VIH en los primeros uno a dos meses; por último, se debe lograr un descenso del RNA del VIH hasta <50 copias/mL; y una elevación del recuento de linfocitos T CD4+ de 100 a 150/μL durante el primer año. Cuando no es posible lograr y mantener la concentración del RNA del VIH en <50 copias/mL, significa que se debe considerar un cambio en el tratamiento. En el **cuadro 105-4** aparecen otras razones para cambiarlo. Cuando éste se cambia por fracaso, es importante intentar ofrecer un esquema que

CUADRO 105-4 Indicaciones para cambiar el tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH[a]
Menos de 1 log del RNA del VIH en plasma a las cuatro semanas de haber iniciado el tratamiento
Incremento importante (definido por un aumento al triple o más) reproducible desde el nadir del valor plasmático del RNA del VIH no atribuible a infecciones concomitantes, vacunas o metodología de la prueba
Cantidad de linfocitos T CD4+ que disminuyen en forma persistente
Deterioro clínico
Efectos adversos

[a] En términos generales, un cambio debe suponer, al menos, la instauración de dos fármacos que puedan ser eficaces en un paciente determinado. Una excepción es el cambio realizado para tratar un efecto tóxico, en cuyo caso lo más razonable es realizar un solo cambio.
Fuente: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents,* USPHS.

incluya cuando menos dos fármacos nuevos. Cuando el tratamiento se cambia por efectos secundarios se puede sustituir un solo medicamento.

Tratamiento de las infecciones secundarias y neoplasias Es específico para cada infección y neoplasia (cap. 226, en HPMI-19).

Profilaxia para las infecciones secundarias

(Véase también cuadro 226-11, pp. 1251-1253, en HPMI-19).

La profilaxia primaria está claramente indicada para la neumonía por *P. jiroveci* (en especial cuando el recuento de linfocitos T CD4+ cae a <200 células/μL), para las infecciones por el complejo *M. avium* en los pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ <50 células/μL y para las infecciones por *M. tuberculosis* en los pacientes con PPD positivo o anergia y un riesgo elevado de sufrir TB. En general, se recomienda la inmunización contra la gripe (influenza) y la vacuna de polisacárido de neumococo a todos los pacientes y podría repetirse en aquellos con recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL, cuando su recuento aumente a >200/μL . La profilaxia secundaria, cuando existe, está indicada contra casi cualquier infección que experimenten los pacientes infectados con el VIH hasta que tengan una recuperación inmunitaria importante.

VIH Y PROFESIONALES SANITARIOS

Los profesionales sanitarios tienen un riesgo pequeño pero establecido de adquirir la infección por el VIH a través de una punción, por el contacto a través de una superficie mucosa extensa o por el contacto de una herida abierta con secreciones o hemoderivados infectados por el VIH. El riesgo de transmisión del VIH después de una punción cutánea con un objeto contaminado con sangre infectada por VIH es de casi 0.3%, frente a un riesgo de 20 a 30% de contraer hepatitis B a través de un incidente similar. Al parecer la profilaxia después del contacto es eficaz para reducir la probabilidad de adquirir la infección por el contacto accidental que sufre el personal sanitario. A este respecto, un grupo del *U.S. Public Health Service* recomienda administrar quimioprofilaxia lo más pronto posible después de un contacto laboral. El régimen preciso sigue siendo tema de debate, pero las normas del *U.S. Public Health Service* recomiendan una combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa más un tercer fármaco durante cuatro semanas en las exposiciones de alto riesgo o complicadas. Sin importar el esquema utilizado, el tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible después del contacto, tomando en cuenta cualquier información disponible acerca de la resistencia del virus infectante.

La prevención es la mejor estrategia; se deben seguir las precauciones universales y manipular de manera adecuada las agujas y otros objetos potencialmente contaminados.

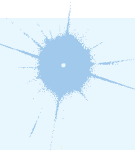
La transmisión de la tuberculosis constituye otro riesgo potencial para todo profesional sanitario, incluidos los que tienen contacto con los pacientes infectados por VIH. Estas personas deben conocer el resultado de su PPD, que deben verificar cada año.

VACUNAS

En un estudio clínico reciente realizado en Tailandia, se demostró una protección moderada (31% efectiva) contra la adquisición del VIH. Sin embargo, esta eficacia tan modesta no justifica el despliegue de la vacuna; se están realizando investigaciones en busca de una vacuna segura y eficaz contra el VIH, incluido un enfoque en la inducción de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro contra el VIH.

PREVENCIÓN

Las medidas principales para evitar la infección por VIH son la educación, el asesoramiento y la modificación de la conducta junto con el uso correcto de preservativos en situaciones de riesgo. También es indispensable evitar compartir las agujas entre los usuarios de drogas intravenosas. Siempre que sea posible, las mujeres con VIH positivo deben evitar alimentar a su hijo con leche materna, puesto que puede transmitir el virus a través de esta vía. En las sociedades donde no es posible impedir la alimentación al seno materno, el tratamiento de la madre, cuando es factible, reduce de manera considerable la posibilidad de contagio. Los estudios más recientes demuestran la función tan importante que tiene la circuncisión de los adultos supervisada por un médico para prevenir la adquisición del VIH que se transmite por vía heterosexual. Además, se ha comprobado que la profilaxia con cART antes del contacto en los varones que tienen relaciones sexuales con otros varones y en varones y mujeres heterosexuales que no utilizan preservativos, son métodos efectivos de prevención cuando se utilizan en forma sistemática. Por último, es muy eficaz el tratamiento del miembro infectado de la pareja heterosexual para evitar la transmisión del VIH al individuo no infectado.



Para una revisión más detallada, véase Fauci AS, Lane HC: Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados, cap. 226, p. 1215, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

106 Infecciones micóticas

GENERALIDADES

- *Los hongos levaduriformes* (p. ej., *Candida, Cryptococcus*) tienen un aspecto microscópico de formas redondas en gemación; los *mohos* (p. ej., *Aspergillus, Rhizopus*) tienen el aspecto de formas filamentosas llamadas *hifas*; y los *hongos dimorfos* (p. ej., *Histoplasma)* son esféricos en el tejido pero tienen el aspecto de moho en el medio ambiente.
  - Los hongos *endémicos* (p. ej., *Coccidioides*) no son parte de la microflora humana normal e infectan a los hospedadores principalmente a través de la inhalación.
  - Los hongos *oportunistas* (p. ej., *Candida* y *Aspergillus*) invaden al hospedador de zonas normales de colonización (p. ej., las mucosas o el tubo digestivo).

- El diagnóstico definitivo de cualquier micosis precisa la identificación histopatológica del hongo que invade el tejido y las manifestaciones de una respuesta inflamatoria correspondiente.

ANTIMICÓTICOS

Anfotericina B (AnB)

Es el antimicótico de espectro más amplio pero tiene efectos tóxicos importantes, como nefrotoxicidad, fiebre, escalofríos y náuseas.

- Tiene actividad fungicida y sólo está disponible para administración parenteral.
- Las formulaciones lipídicas carecen de nefrotoxicidad y reacciones a la infusión; sigue siendo controvertible si hay una diferencia clínicamente importante de la eficacia entre el desoxicolato y las formulaciones lipídicas.

Compuestos azólicos

El mecanismo de acción de los antimicóticos azólicos es la inhibición de la síntesis de ergosterol en la pared de la célula micótica que da por resultado la actividad fungistática. Los compuestos azólicos tienen escasa o nula nefrotoxicidad y están disponibles en preparados orales.

- *Fluconazol*. Se comercializa en formulaciones orales e intravenosas, tiene una vida media prolongada y penetra en casi todos los líquidos corporales, incluidos el líquido ocular y cefalorraquídeo.
  - Los efectos tóxicos son mínimos, pero comprenden hepatotoxicidad (por lo general reversible) y en dosis altas, alopecia, debilidad muscular, sequedad de la boca y sabor metálico.
  - El fluconazol es útil para tratar la meningitis por coccidioides y criptococos al igual que para la candidemia, pero es notablemente ineficaz contra la aspergilosis o la mucormicosis.
  - Es eficaz como profilaxia antimicótica en receptores de trasplante de médula ósea y de hígado con alto riesgo.
- *Voriconazol*. Este antimicótico está disponible en formulaciones orales e intravenosas, se considera el antimicótico de primera opción contra *Aspergillus* y tiene un espectro más amplio que el fluconazol contra *Candida* sp. (incluidas *C. glabrata* y *C. krusei)*. También tiene actividad contra *Scedosporium* y *Fusarium*.
  - Las desventajas del voriconazol (en comparación con fluconazol) comprenden interacciones farmacológicas múltiples, hepatotoxicidad, exantemas (incluida la fotosensibilidad), alteraciones visuales y la necesidad de vigilar las concentraciones del fármaco.
  - Dado que se metaboliza completamente por el hígado, es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Estos ajustes no se requieren en caso de insuficiencia renal pero hay que evitar la formulación parenteral en personas con insuficiencia renal grave dado que contiene ciclodextrina.
- *Itraconazol*. Está disponible en formulaciones orales e intravenosas, es el fármaco de elección para la blastomicosis leve a moderada y la histoplasmosis. Está aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para utilizarse en pacientes neutropénicos febriles; sus desventajas son su escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la utilización de ciclodextrina tanto en la suspensión oral como en el preparado intravenoso, la absorción variable del fármaco en forma de cápsula y la necesidad de vigilar las concentraciones sanguíneas cuando se administra por VO para tratar las micosis diseminadas.
- *Posaconazol*. Está aprobado para la profilaxia de la aspergilosis y la candidosis en los pacientes inmunodeprimidos de alto riesgo, aunque también es eficaz contra las cepas de *Candida* resistentes a fluconazol y puede ser útil como tratamiento de rescate en algunas otras micosis.

Equinocandinas

Las equinocandinas, incluidas la caspofungina, la anidulafungina y la micafungina, actúan inhibiendo la β-1,3-glucano sintasa que es necesaria para la síntesis de la pared celular micótica. Estos fármacos se consideran fungicidas para *Candida* y fungistáticos para *Aspergillus*.

- Entre los antimicóticos más inocuos, las equinocandinas ofrecen actividad fungicida de amplio espectro contra todas las especies de *Candida* y la caspofungina ha sido eficaz como tratamiento de rescate para la aspergilosis.

- Si se emplea anidulafungina o micafungina en combinación con ciclosporina no es necesario un ajuste de la dosis para uno u otro fármaco.

Flucitosina

La flucitosina tiene una excelente penetración en el LCR pero la aparición de resistencia ha ocasionado que se utilice casi siempre en combinación con AnB (p. ej., para la meningitis criptocócica). Los efectos secundarios comprenden la supresión de la médula ósea.

Griseofulvina y terbinafina

La griseofulvina se utiliza principalmente para la infección por tiña. La terbinafina se emplea para la onicomicosis y la tiña y tiene la misma eficacia que el itraconazol.

Fármacos tópicos

Se utilizan muchas clases de fármacos para el tratamiento tópico de las micosis frecuentes de la piel: antimicóticos azólicos (p. ej., clotrimazol, miconazol), poliénicos (p. ej., nistatina) y otras clases (p. ej., ciclopirox olamina, terbinafina).

CANDIDOSIS

Microbiología y epidemiología

Candida es un hongo levaduriforme, ovoide pequeño de pared delgada que se reproduce mediante gemación y ocurre en tres formas en el tejido: blastosporas, pseudohifas e hifas.

- *Candida* es ubicuo en la naturaleza y reside en el tubo digestivo, el aparato genital femenino y la piel. La diseminación se debe probablemente a la entrada del hongo en el flujo sanguíneo desde las superficies mucosas después que los microorganismos se han multiplicado en gran número como resultado de la supresión bacteriana por antibacterianos.
- *C. albicans* es frecuente, pero actualmente las especies no *albicans* (p. ej., *C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis)* producen casi 50% de todos los casos de candidemia y candidosis diseminada.
  - *Candida* sp. representan la cuarta cepa más frecuente en los hemocultivos de pacientes hospitalizados en Estados Unidos.
  - Los pacientes con alteraciones del sistema inmunitario, los que tienen catéteres a permanencia, los que sufren quemaduras graves y los recién nacidos de bajo peso tienen riesgo de diseminación hematógena.

Manifestaciones clínicas

La gravedad de las micosis fluctúa desde leve hasta potencialmente letal y las de órganos profundos están en el extremo más grave de la gama.

- *Candidosis mucocutánea.* El *algodoncillo* se caracteriza por placas blancas, adherentes, indoloras, circunscritas o confluentes que afectan la boca, la lengua o el esófago.
  - La *candidosis vulvovaginal* se manifiesta a través de prurito, dolor y una secreción vaginal que puede contener "fragmentos de requesón" blanquecinos.
  - Otras infecciones cutáneas son paroniquia, balanitis e intertrigo (irritación eritematosa con pústulas en los pliegues cutáneos).
  - La *candidosis mucocutánea crónica* es una infección heterogénea del pelo, las uñas, la piel y las mucosas que persiste pese al tratamiento y que se relaciona con un sistema inmunitario disfuncional.
- *Candidosis de invasión profunda.* Estas infecciones muy a menudo se deben a la siembra hematógena de órganos durante la candidemia, pero también pueden deberse a la diseminación contigua de microorganismos después de la destrucción de las barreras anatómicas normales (p. ej., la infección renal relacionada con una sonda urinaria a permanencia).
  - Casi cualquier órgano puede infectarse, pero los más frecuentes son cerebro, coriorretina, corazón y riñones. Con excepción en los pacientes neutropénicos, el hígado y el bazo suelen estar menos infectados.
  - La afectación de la piel se manifiesta como lesiones macronodulares.

   – La afectación coriorretiniana o de la piel pronostica una gran probabilidad de formación de absceso en los órganos profundos de siembras hematógenas generalizadas.

Diagnóstico

El aspecto más difícil del diagnóstico es establecer qué pacientes tienen enfermedad de diseminación hematógena; el aislamiento de *Candida* en el esputo, la orina o los catéteres peritoneales puede reflejar la colonización más que una infección profunda.

- El diagnóstico de infección por *Candida* se establece mediante la visualización de las pseudohifas o las hifas en caso de inflamación en muestras clínicas apropiadas.
- La prueba de β-glucano tiene un valor diagnóstico de un resultado negativo de casi 90% y puede ayudar a descartar la enfermedad diseminada.

TRATAMIENTO CANDIDOSIS

- *Infección mucocutánea por* Candida. Los compuestos azólicos son los fármacos preferidos; la nistatina es una alternativa.
  - Las aplicaciones tópicas son apropiadas cuando es posible.
  - Se puede utilizar el tratamiento oral para las infecciones vulvovaginales (fluconazol, 150 mg VO en una sola dosis) y las infecciones esofágicas (fluconazol, 100 a 200 mg/día; o itraconazol, 200 mg/día).
- *Candidemia y probable candidosis diseminada.* Todos los pacientes con candidemia deben tratarse con un antimicótico sistémico por al menos dos semanas después del último hemocultivo positivo.
  - Las formulaciones lipídicas de AnB, equinocandinas y fluconazol o voriconazol son todas eficaces; ningún compuesto de una clase determinada es claramente mejor que los demás.
  - La elección del antimicótico depende de las características epidemiológicas locales y de las características de susceptibilidad.
  - Los pacientes neutropénicos o hemodinámicamente inestables deben tratarse con fármacos de espectro más amplio (p. ej., anfotericina B, equinocandinas) hasta que se identifique específicamente el microorganismo patógeno y se valore una respuesta clínica.
  - El fluconazol es el fármaco preferido en pacientes sin neutropenia, hemodinámicamente estables cuando se considera que no es probable una resistencia a los azoles.
  - De ser posible, se debe retirar o reemplazar los materiales extraños (p. ej., sondas).
  - Todos los pacientes con candidemia deben someterse a una exploración oftalmológica dadas las altas tasas de endoftalmitis por Candida, que puede precisar vitrectomía parcial.
  - La endocarditis por *Candida* debe tratarse con la resección de la válvula y la administración de antimicóticos a largo plazo (**Cap. 80**).
  - La meningitis por *Candida* suele tratarse con un polieno más flucitosina (25 mg/kg c/24 h).
  - El tratamiento satisfactorio del material protésico infectado por *Candida* (p. ej., una articulación artificial) casi siempre precisa la extracción del material infectado seguida del tratamiento antimicótico a largo plazo.

Prevención

Los receptores de alotrasplante de células madre o de hígado con alto riesgo suelen recibir profilaxia con fluconazol (400 mg/día). Algunos centros también utilizan la profilaxia antimicótica en pacientes neutropénicos.

ASPERGILOSIS

Microbiología y epidemiología

Aspergillus es un moho con hifas tabicadas que se ramifican en ángulos de 45 grados y tienen gran número de conidias (esporas). Tiene una distribución mundial y por lo general crecen en materia-

les vegetales en descomposición y en gemación. *A. fumigatus* produce casi todos los casos de aspergilosis invasiva, crónica y la mayor parte de los síndromes alérgicos.

- La inhalación es frecuente; sólo las exposiciones intensas causan enfermedad en individuos sanos e inmunocomprometidos.
- Los factores de riesgo primario para aspergilosis invasora son neutropenia grave, uso de glucocorticoides, tratamiento con inmunomoduladores (p. ej., inhibidores de TNF-α, daclizumab, rituximab) y enfermedad hepática grave.
- Los pacientes con aspergilosis pulmonar crónica tienen una amplia gama de enfermedades pulmonares subyacentes (p. ej., tuberculosis, sarcoidosis).

Manifestaciones clínicas

Más de 80% de los casos de enfermedad invasiva afecta a los pulmones; en los pacientes inmunodeprimidos de manera considerable, prácticamente cualquier órgano puede resultar afectado.

- *Aspergilosis pulmonar invasiva.* Puede no haber síntomas o éstos pueden consistir en fiebre, tos, dolor torácico, hemoptisis y disnea.
  - Las formas agudas y subagudas tienen evoluciones ≤1 mes y de uno a tres meses, respectivamente.
  - El diagnóstico temprano precisa un alto grado de sospecha, la detección de antígeno circulante (en la leucemia) y CT urgente de tórax.
- *Sinusitis invasiva.* Los pacientes tienen fiebre, molestia nasal o facial y secreción nasal. Los senos paranasales resultan afectados en 5 a 10% de los casos de aspergilosis invasiva, la afectación sinusal es muy probable en pacientes leucémicos y en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas.
- *Aspergilosis diseminada. Aspergillus* se disemina desde el pulmón hasta el cerebro, la piel, la glándula tiroides, los huesos y otros órganos, después de lo cual aparecen lesiones cutáneas y ocurre un agravamiento clínico en el curso de uno a tres días, que se caracteriza por fiebre y signos de infección leve. Los hemocultivos suelen ser negativos.
  - *Aspergilosis cerebral.* Son frecuentes las lesiones simples o múltiples, el infarto hemorrágico y el absceso cerebral. La presentación puede ser aguda o subaguda con cambios en el estado de ánimo, signos focales, convulsiones y una disminución del estado mental. La MRI es el estudio diagnóstico más útil.
  - *Aspergilosis cutánea.* La diseminación de *Aspergillus* a veces produce manifestaciones cutáneas, por lo general una zona no dolorosa, eritematosa o purpúrea que avanza a una escara necrótica.
- *Aspergilosis pulmonar crónica.* Los pacientes presentan una o más cavidades que se expanden en el curso de meses o años, manifiestan síntomas pulmonares, fatiga y pérdida de peso. Los infiltrados pericavitarios y las cavidades múltiples son característicos. Si no se trata, puede sobrevenir fibrosis pulmonar.
- *Aspergiloma.* Se forma una esfera micótica hasta en 20% de las cavidades torácicas residuales con diámetro ≥2.5 cm. Puede presentarse hemoptisis potencialmente letal.
- *Sinusitis crónica:* los pacientes desarrollan una de tres presentaciones. Una bola micótica en el seno maxilar, sinusitis invasora crónica que es lentamente destructiva o sinusitis granulomatosa crónica, que ocurre más a menudo en el Medio Oriente e India y regularmente causada por *A. flavus*.
- *Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).* Una reacción de hipersensibilidad origina taponamiento bronquial, accesos de tos y disnea, que afectan principalmente a los asmáticos y a los pacientes con fibrosis quística. Las concentraciones totales de IgE suelen ser >1 000 UI/mL.

Diagnóstico

Por lo general, el cultivo, el diagnóstico molecular, la detección de antígeno y las características histopatológicas confirman el diagnóstico. Casi 40% de los casos de aspergilosis invasiva se diagnostican sólo en la necropsia.

- El cultivo puede ser positivo falso (p. ej., en caso de colonización de las vías respiratorias) o negativo falso; sólo 10 a 30% de los pacientes con *Aspergillus* invasivo tienen cultivo positivo en algún momento.

- La prueba de antígeno con galactomanano en el suero de pacientes de alto riesgo se realiza mejor de manera prospectiva, ya que los resultados positivos anteceden a la enfermedad clínica; pueden ocurrir resultados positivos falsos (p. ej., por algunas combinaciones de β lactámicos /inhibidor de β lactamasa).
- Un *signo de halo* en la CT torácica de gran resolución (con aspecto de vidrio esmerilado circunscrito que representa infarto hemorrágico que circunda a un nódulo) sugiere el diagnóstico.

TRATAMIENTO ASPERGILOSIS

- Véase en el cuadro 106-1 los tratamientos y dosis recomendados.
  - La duración del tratamiento en pacientes con aspergilosis invasiva varía desde cerca de tres meses hasta años, lo que depende del hospedador y la respuesta.
  - Probablemente, la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica precise tratamiento de por vida.
- El tratamiento quirúrgico es importante en algunas formas de aspergilosis (p. ej., una esfera micótica en el seno maxilar; aspergiloma simple; enfermedad invasiva de huesos, válvulas cardiacas, cerebro o senos paranasales).

Pronóstico

La aspergilosis invasiva es curable si ocurre la reconstitución inmunitaria, mientras que las formas alérgicas y crónicas no lo son. La tasa de mortalidad global es de casi 50% con el tratamiento, pero sin éste, la enfermedad es invariablemente letal.

CRIPTOCOCOSIS

Microbiología y epidemiología

Cryptococcus es un hongo levaduriforme. *C. neoformans* y *C. gattii* son patógenos para el ser humano y pueden causar criptococosis; la mayoría de los laboratorios clínicos no distinguen de manera sistemática entre estas especies.

- A un nivel mundial hay alrededor de 1 millón de casos de criptococosis y más de 600 000 personas mueren cada año. Muchos casos se presentan en pacientes de sida.
- La criptococosis es infrecuente cuando no hay alteraciones de la inmunidad; por el contrario, las infecciones por *C. gattii* a menudo ocurren en pacientes con buena respuesta inmunitaria.
- Se aísla *C. neoformans* en suelo contaminado con heces fecales de paloma, en tanto que *C. gattii* se relaciona con árboles eucalipto. Casi todos los casos se adquieren a través de la inhalación, lo cual origina infección pulmonar.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis reflejan la zona de la micosis, que suele afectar al sistema nervioso central o a los pulmones.

- Muy a menudo, la afectación del sistema nervioso central se presenta como una meningoencefalitis crónica, con cefalea, fiebre, letargia, disfunciones sensitivas y de la memoria, parálisis de pares craneales, deficiencias visuales y meningismo que dura semanas (no ocurre en algunos casos).
- Por lo general, la criptococosis pulmonar es asintomática pero puede manifestarse por tos, aumento de la producción de esputo y dolor torácico. Los *criptococcomas* son masas pulmonares granulomatosas relacionadas con las infecciones por *C. gattii*.
- Las lesiones cutáneas son frecuentes en pacientes con criptococosis diseminada y pueden ser muy variables, comprendiendo pápulas, placas, púrpura, vesículas, lesiones tumorales y exantemas.

Diagnóstico

El diagnóstico precisa la demostración de *C. neoformans* en tejido normalmente estéril (p. ej., cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo o sangre).

CUADRO 106-1 Tratamiento de la aspergilosis[a]

Indicación	Tratamiento primario	Fuerza probatoria[b]	Precauciones	Tratamiento secundario	Comentarios
Invasiva[c]	Voriconazol	AI	Interacciones farmacológicas (sobre todo con rifampicina), insuficiencia renal (sólo IV)	AnB, caspofungina, posaconazol, micafungina	Como tratamiento primario, voriconazol conlleva 20% más respuestas que la AnB. Si fracasa la profilaxia con azólicos, no está claro si es necesario un cambio de clase para el tratamiento.
Profilaxia	Posaconazol, solución de itraconazol	AI	Diarrea y vómitos con itraconazol, interacción con vincristina	Micafungina, AnB en aerosol	En algunos centros se vigilan las concentraciones plasmáticas de itraconazol y posaconazol.
ABPA	Itraconazol	AI	Interacciones con algunos glucocorticoides, incluidas las formulaciones inhaladas	Voriconazol, posaconazol	El tratamiento a largo plazo es útil en la mayoría de los pacientes. No hay pruebas que indiquen si el tratamiento modifica la evolución a la bronquiectasia/fibrosis.
Aspergiloma simple	Tratamiento quirúrgico	BII	Enfermedad de múltiples cavidades: resultado insatisfactorio del tratamiento quirúrgico; es preferible el tratamiento farmacológico	Itraconazol, voriconazol, AnB intracavitaria	Es mejor resecar las cavidades grandes individuales que tienen un aspergiloma.
Pulmonar crónica[c]	Itraconazol, voriconazol	BII	Absorción deficiente de cápsulas con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de H_2	Posaconazol, AnB IV, micafungina IV	Puede surgir la resistencia durante el tratamiento, sobre todo si las concentraciones plasmáticas del fármaco no son terapéuticas.

[a] Para información de la duración de la terapia, véase el texto.
[b] Los grados de fuerza probatoria son los utilizados en las guías del [Walsh TJ *et al.*: Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 46:327, 2008].
[c] Es apropiada una interconsulta al servicio de infectología para estos pacientes.
Nota: La dosis oral suele ser 200 mg c/12 h para el voriconazol y el itraconazol y 400 mg c/12 h para el posaconazol. La dosis IV de voriconazol es 6 mg/kg c/12 h dos veces a intervalos de dos horas (dosis de carga) seguidos de 4 mg/kg cada 12 horas. Para optimizar la dosis es útil la vigilancia plasmática. Se administra caspofungina en una sola dosis de carga de 70 mg y luego a 50 mg/día; algunos expertos utilizan 70 mg/día en pacientes que pesan > 80 kg y se necesitan dosis más bajas en caso de disfunción hepática. Se administra micafungina en dosis de 50 mg/día como profilaxia y por lo menos 150 mg/día como tratamiento; este fármaco aún no lo ha aprobado la FDA para esta indicación. El desoxicolato de anfotericina B se administra en una dosis diaria de 1 mg/kg si se tolera. Se dispone de varias estrategias para minimizar la disfunción renal. Se administra anfotericina B lipídica en una dosis de 3 mg/kg o 5 mg/kg. Se dispone de diferentes esquemas para la AnB en aerosol, pero ninguno está aprobado por la FDA. Otros aspectos que pueden modificar la selección o la vía de la dosis son: edad, medicación concomitante; disfunción renal, hepática o intestinal; y tolerabilidad del fármaco.
Abreviaturas: ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; AnB, anfotericina B.

- El frotis de líquido cefalorraquídeo con tinta china es una técnica diagnóstica rápida y útil, pero puede producir resultados negativos en pacientes con una baja densidad micótica.
- Las pruebas de antígeno criptocócico en el líquido cefalorraquídeo o en el suero o en ambos, proporcionan pruebas presuntivas de criptococosis; éstas suelen ser negativas en la criptococosis pulmonar; tales pruebas a menudo reportan resultados negativos en criptococosis pulmonar y su utilidad es limitada para vigilar la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO CRIPTOCOCOSIS

- Pacientes inmunocompetentes.
  - La criptococosis pulmonar se trata con fluconazol (200 a 400 mg/día) por tres a seis meses.
  - Al principio, la criptococosis extrapulmonar puede precisar anfotericina B (0.5 a 1.0 mg/kg al día por cuatro a seis semanas).
  - La enfermedad del SNC debe tratarse con una fase de inducción de anfotericina B (0.5 a 1.0 mg/kg al día) seguida por un tratamiento de consolidación prolongado con fluconazol (400 mg/día).
  - La meningoencefalitis se trata con anfotericina B (0.5 a 1.0 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg al día) por seis a 10 semanas o con los mismos fármacos en las mismas dosis por dos semanas seguidos de fluconazol (400 mg/día) por 10 semanas.
- El tratamiento para pacientes inmunodeprimidos es con los mismos esquemas iniciales excepto el tratamiento de mantenimiento con fluconazol que se administra por un periodo prolongado (a veces por toda la vida) para evitar las recaídas.
  - Los pacientes infectados por VIH con afectación del SNC suelen tratarse con AnB (0.7 a 1.0 mg/kg al día) más flucitosina (100 mg/kg c/24 h) por un mínimo de dos semanas y luego con fluconazol (400 mg/día) por 10 semanas y después mediante el tratamiento de mantenimiento con fluconazol (200 mg/día) de por vida.
  - Un esquema alternativo consiste en fluconazol (400 a 800 mg/día) más flucitosina (100 mg/kg c/24 h) por seis a 10 semanas seguidos de fluconazol (200 mg/día) como tratamiento de mantenimiento.
- Los nuevos compuestos triazólicos (voriconazol, posaconazol) parecen eficaces, pero la experiencia clínica aún es limitada.

MUCORMICOSIS

Microbiología y epidemiología

La mucormicosis es causada por hongos del orden de los Mucorales, principalmente *Rhizopus oryzae*; pese al nombre de la enfermedad, raras veces las especies del género *Mucor* son la causa.

- Los Mucorales tienen elementos característicos de hifas sin tabiques, amplios (≥6 a 30 μm), de pared gruesa y de forma de listón que se ramifican formando ángulos rectos.
- Este hongo ambiental ubicuo afecta principalmente a pacientes con diabetes, receptores de trasplantes de órganos sólidos o de células madre hematopoyéticas, neutropenia prolongada, cáncer y tratamiento con deferoxamina para los síndromes de sobrecarga de hierro.

Manifestaciones clínicas

La mucormicosis es muy invasiva e inexorablemente progresiva, con una tasa de mortalidad de >40%. La enfermedad suele clasificarse según la zona anatómica afectada.

- *Mucormicosis rinocerebral.* En ésta, la forma más frecuente de la enfermedad, los pacientes tienen al principio síntomas inespecíficos que incluyen dolor ocular o facial y entumecimiento de la cara seguido de inicio de congestión conjuntival, visión borrosa y edema de tejidos blandos.
  - Si la infección no se trata, puede diseminarse desde el seno etmoidal hasta la órbita, afectando a la función muscular extraocular y acompañándose de proctosis y quemosis.
  - El aspecto visual del tejido infectado puede avanzar desde normal hasta eritematoso a violáceo y hasta una escara necrótica negra.

- *Mucormicosis pulmonar*. En esta segunda manifestación más frecuente, los pacientes suelen presentar fiebre, disnea, tos y dolor torácico. La invasión vascular produce necrosis, cavitación o hemoptisis. Es decisivo distinguirla de la aspergilosis ya que los esquemas de tratamiento son diferentes; la presencia de más de 10 nódulos pulmonares, el derrame pleural o la sinusitis concomitante vuelven más factible a la mucormicosis.
- *Mucormicosis cutánea*. La fascitis necrosante causada por la implantación externa o la diseminación hematógena por mucormicosis tiene una tasa de mortalidad de casi 80%.
- *Mucormicosis de diseminación hematógena*. La infección puede diseminarse desde cualquier zona primaria a cualquier órgano, pero es más frecuente que produzca metástasis al cerebro (con una tasa de mortalidad de 100%, aproximadamente).

Diagnóstico

Un cultivo positivo de una zona no estéril [p. ej., esputo o líquido de lavado broncoalveolar (BAL)] en un paciente con un antecedente clínico compatible debiera ser motivo para el tratamiento mientras se confirma el diagnóstico, aunque el diagnóstico definitivo precisa un cultivo positivo de una zona estéril.

- El hecho de que sólo cerca de 50% de los pacientes tengan cultivos positivos se debe, en parte, a que los microorganismos son destruidos por la homogenización del tejido, necesaria para la preparación del cultivo.
- Se debe notificar al laboratorio que se está valorando una mucormicosis de manera que se puedan cultivar cortes de tejido en vez de homogenizados de tejido.

TRATAMIENTO MUCORMICOSIS

- El tratamiento exitoso de la mucormicosis precisa cuatro pasos: 1) diagnóstico temprano; 2) neutralización de los factores de riesgo predisponentes subyacentes, si es posible; 3) desbridamiento quirúrgico, y 4) tratamiento antimicótico inmediato.
- La anfotericina B (desoxicolato de AnB, 1 a 1.5 mg/kg c/24 h; o AnB liposómica, 5 a 10 mg/kg c/24 h) es el antimicótico preferido para tratar la mucormicosis.
  - Algunos datos retrospectivos indican que la combinación de equinocandinas y anfotericina B liposómica puede ser más eficaz.
  - Aunque el posaconazol tiene actividad *in vitro* contra Mucorales, pocos datos clínicos respaldan su uso.
  - Los estudios clínicos iniciales indican que AnB liposómico en combinación con deferasirox (un quelante de hierro que es fungicida para las cepas clínicas de Mucorales; 20 mg/kg VO c/24 h por dos a cuatro semanas) logra tasas de supervivencia más altas.
  - El tratamiento se debe continuar hasta 1) la resolución de los signos y síntomas clínicos de la infección; 2) la resolución o la estabilización de los signos radiográficos residuales de la enfermedad en las imágenes seriales, y 3) la resolución de la inmunodepresión subyacente.

HISTOPLASMOSIS

Microbiología y epidemiología

Histoplasma capsulatum, es un hongo dimorfo que produce histoplasmosis.

- Los micelios son infecciosos y tienen formas microconidias y macroconidias. Las microconidias son inhaladas, llegan a los alvéolos y se transforman en levaduras con gemación estrecha esporádica. Sobreviene una reacción granulomatosa; en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, la infección puede diseminarse.
- La histoplasmosis es la micosis endémica más frecuente en Norteamérica y también se presenta en Centroamérica y Sudamérica, África y Asia. En Estados Unidos es endémica en los valles de los ríos de Ohio y Mississippi.
- El hongo se encuentra en el suelo, sobre todo el enriquecido por heces de aves y murciélagos.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad puede fluctuar desde asintomática hasta potencialmente letal lo cual depende de la intensidad de la exposición, el estado inmunitario del individuo expuesto y la arquitectura pulmonar subyacente del hospedador.

- Por lo general, los pacientes inmunocompetentes presentan enfermedad asintomática o leve y que se resuelve en forma espontánea.
  - Cerca de una a cuatro semanas después de la exposición, algunos pacientes presentan una enfermedad pseudogripal con fiebre, escalofríos, diaforesis, cefalea, mialgias, anorexia, tos, disnea y dolor torácico. Cinco a 10% de los pacientes con histoplasmosis aguda presentan artralgia o artritis, a menudo asociada a eritema nodular.
  - La linfadenopatía hiliar o mediastínica puede presentarse y causar compresión vascular o traqueoesofágica.
- Los pacientes con inmunodepresión tienen más probabilidad de desarrollar histoplasmosis diseminada progresiva (PDH) y representan casi 70% de los casos.
  - La gama clínica fluctúa desde una evolución rápidamente letal con infiltrados pulmonares intersticiales difusos o reticulonodulares, choque e insuficiencia multiorgánica hasta una evolución subaguda con afectación de órganos focales, hepatomegalia, fiebre y pérdida de peso.
  - Puede presentarse meningitis, ulceraciones de la mucosa oral, del tubo digestivo e insuficiencia suprarrenal.
- La histoplasmosis cavitaria crónica muy a menudo afecta a fumadores con neumopatía estructural (p. ej., enfisema) y se manifiesta por tos productiva, disnea, febrícula, diaforesis nocturna y pérdida de peso.

Diagnóstico

El cultivo micótico sigue siendo la prueba idónea, pero a menudo son negativos en casos menos graves y pueden tardar hasta un mes para volverse positivos.

- En la PDH, los resultados de los cultivos positivos son más altos para el líquido de BAL, el aspirado de médula ósea y la sangre; los cultivos de esputo o de lavados bronquiales suelen ser positivos en la histoplasmosis pulmonar crónica.
- Las tinciones de materiales de citopatología o de biopsia para hongos son útiles en el diagnóstico de PDH.
- El análisis de antígeno de *Histoplasma* en líquidos corporales (p. ej., sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido de lavado broncoalveolar) es útil para diagnosticar la PDH o la infección aguda y para la vigilancia de la respuesta al tratamiento.
- El estudio serológico es útil para el diagnóstico pero precisa un mes o más para la producción de anticuerpo.

TRATAMIENTO HISTOPLASMOSIS

- Véase en el cuadro 106-2 las recomendaciones de tratamiento.
- La mediastinitis fibrosante, que representa una reacción fibrótica crónica a la histoplasmosis mediastínica previa más que una infección activa, no responde al tratamiento antimicótico.

COCCIDIOIDOMICOSIS

Microbiología y epidemiología

La coccidioidomicosis es causada por las dos especies del hongo dimorfo *Coccidioides* que habitan en el suelo: *C. immitis* y *C. posadasii*. Estos microorganismos existen como mohos ramificantes filamentosos.

- La coccidioidomicosis se limita al hemisferio occidental entre las latitudes 40° norte y 40° sur. La enfermedad es muy endémica en California, Arizona y otras zonas del suroeste de Estados Unidos, con alrededor de 43 casos por 100 000 habitantes en el año 2011; el norte de México y regiones localizadas en Centroamérica y Sudamérica también han reportado casos de infección.

CUADRO 106-2 Recomendaciones para el tratamiento de la histoplasmosis

Tipo de histoplasmosis	Recomendaciones de tratamiento	Comentarios
Neumopatía aguda, moderada a grave con infiltrados difusos o hipoxemia	AnB lipídica (3 a 5 mg/kg/día) ± glucocorticoides por 1 a 2 semanas; luego itraconazol (200 mg c/12 h) por 12 semanas. Vigilar la función renal y hepática.	Los pacientes con casos leves por lo general se restablecen sin tratamiento, pero se debe valorar el itraconazol cuando el estado del paciente no ha mejorado después de 1 mes.
Pulmonar crónica/cavitaria	Itraconazol (200 mg c/24 h o c/12 h) al menos por 12 meses. Vigilar la función hepática.	Continuar el tratamiento hasta que los hallazgos radiográficos no muestren más mejoría. Vigilar las recaídas después de suspendido el tratamiento.
Progresiva diseminada	AnB lipídica (3 a 5 mg/kg al día) por 1 a 2 semanas; luego itraconazol (200 mg c/12 h) por un mínimo de 12 meses. Vigilar la función renal y la hepática.	Se prefiere la AnB liposómica, pero el complejo lipídico de AnB se puede utilizar debido al costo. Puede ser necesario el tratamiento de mantenimiento prolongado si no se puede reducir el grado de inmunosupresión.
SNC	AnB liposómica (5 mg/kg al día) por 4-6 semanas; luego itraconazol (200 mg c/12 h o c/8 h) por un mínimo de 12 meses. Vigilar la función renal y hepática.	Se recomienda un esquema de AnB lipídica más prolongado por el alto riesgo de recaídas. Se debe continuar itraconazol hasta que se despejen las anomalías del LCR o en la CT.

Abreviatura: AnB, anfotericina B.

- La exposición directa al suelo que alberga *coccidioides* aumenta el riesgo, pero la infección, que se debe a inhalación de artroconidios presentes en el aire, puede ocurrir sin la exposición evidente del suelo y puede estar relacionada con otros factores climáticos (p. ej., periodos de sequedad después de estaciones lluviosas).

Manifestaciones clínicas

Cerca de 60% de los pacientes infectados no presenta síntomas; el otro 40% restante tiene enfermedad principalmente pulmonar que se caracteriza por fiebre, tos y dolor torácico pleurítico.

- A veces, la infección pulmonar primaria se relaciona con eritema nodular, eritema multiforme, artralgias y artritis.
  - Un antecedente de diaforesis nocturna, fatiga intensa, eosinofilia y linfadenopatía hiliar o mediastínica indican la enfermedad.
  - Las complicaciones neumónicas comprenden nódulos pulmonares (que se parecen a las neoplasias malignas pulmonares) y cavidades pulmonares (una lesión de pared delgada en un bronquio que produce tos, hemoptisis y dolor torácico pleurítico).
- La infección diseminada afecta a <1% de los infectados, con mucha frecuencia pacientes que tienen inmunidad celular deprimida y mujeres embarazadas.
  - Los lugares frecuentes para la diseminación son hueso, piel, articulación, tejidos blandos y meninges.
  - Los pacientes con meningitis presentan cefalea persistente, letargia, confusión, rigidez leve a moderada de la nuca y líquido cefalorraquídeo con pleocitosis linfocítica e hipoglucorraquia intensa. La tasa de mortalidad sin tratamiento es de casi 100%.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas que sugieren coccidioidomicosis incluyen eosinofilia, adenopatía biliar o mediastínica en las imágenes radiográficas, fatiga notable y falta de mejoría con la antibioticoterapia. El estudio serológico y el cultivo son el principal medio para el diagnóstico. Hay que alertar al laboratorio sobre el mismo para evitar la exposición.

- Para detectar anticuerpos IgM e IgG están disponibles los análisis de precipitina en tubo (TP) y de fijación de complemento (CF), la inmunodifusión y un EIA.
  - El anticuerpo de TP no permite valorar la evolución de la enfermedad y no se detecta en líquido cefalorraquídeo.
  - El incremento de los títulos de CF en suero se relaciona con la evolución clínica y el anticuerpo de CF y el líquido cefalorraquídeo indica meningitis.
  - A menudo, EIA produce resultados positivos falsos.
- La exploración del esputo y de otros líquidos respiratorios después del examen de Papanicolaou o la tinción de Gomori con metenamina argéntica revela esférulas en muchos pacientes con neumopatía.

TRATAMIENTO COCCIDIOIDOMICOSIS

- La mayoría de los pacientes con coccidioidomicosis no precisan tratamiento. Las excepciones son las siguientes:
  - Pacientes con neumonía primaria focal *e* inmunodeficiencia celular subyacente o síntomas prolongados (que persisten por ≥2 meses, diaforesis nocturna que ocurre por tres o más semanas, reducción de peso de >10%, un título de anticuerpo en suero de CF de >1:16 y afectación pulmonar considerable evidente en la radiografía torácica) deben tratarse con fluconazol (≥400 mg/día) o itraconazol (400-600 mg/día).
  - Al principio, los pacientes con enfermedad pulmonar difusa suelen tratarse con anfotericina B (desoxicolato, 0.7 a 1 mg/kg IV c/24 h; anfotericina liposómica, 5 mg/kg IV c/24 h) con un cambio al tratamiento prolongado con un compuesto triazólico una vez que ocurra la mejoría clínica.
  - Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica o infección diseminada deben recibir tratamiento prolongado con un compuesto triazólico (es decir, por un año o más). La recaída se presenta en 15 a 30% de los individuos una vez que se suspende el tratamiento.
  - Los pacientes con meningitis precisan tratamiento de por vida con un triazol; el fluconazol es el fármaco de elección. Si el tratamiento triazólico no resulta eficaz, se puede utilizar anfotericina B intratecal o intraventricular. Las recaídas ocurren en 80% de los pacientes cuando se suspende el tratamiento.

BLASTOMICOSIS

Microbiología y epidemiología

Blastomyces dermatitidis es un hongo dimorfo que se localiza en los estados del sureste y surcentrales que limitan las cuencas de los ríos Mississippi y Ohio, en zonas de Estados Unidos y Canadá que rodean los grandes lagos y el Río de St. Lawrence, y en África. La infección es causada por la inhalación de *Blastomyces* del suelo húmedo rico en residuos orgánicos.

Manifestaciones clínicas

La infección pulmonar aguda puede manifestarse por fiebre de inicio súbito, escalofríos, dolor torácico pleurítico, mialgias y artralgias. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con blastomicosis pulmonar tienen neumonía indolente crónica con fiebre, pérdida de peso, tos productiva y hemoptisis. Las enfermedades de la piel son frecuentes y pueden manifestarse como lesiones verrugosas (más comunes) o ulcerosas. La blastomicosis puede incluir osteomielitis en una cuarta parte de las infecciones e infección del SNC en alrededor de 40% de los pacientes con sida.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico, son necesarios los frotis de muestras clínicas o cultivos de esputo, pus o tejidos. La detección de antígeno en la orina y el suero pueden ayudar a diagnosticar la infección y a la vigilancia de los pacientes durante el tratamiento.

TRATAMIENTO BLASTOMICOSIS

- Dado el alto riesgo de diseminación, se debería tratar a todos los pacientes.
  - En los enfermos inmunocompetentes, con enfermedad no grave que no afecta al sistema nervioso central, se recomienda itraconazol (200 a 400 mg/día por seis a 12 meses).
  - Los pacientes inmunocompetentes con enfermedad grave o manifestaciones del SNC deben tratarse inicialmente con AnB (desoxicolato, 0.7 a 1 mg/kg IV c/24 h; liposómica, 3 a 5 mg/kg IV c/24 h); una vez que mejora su estado clínico, se puede cambiar a itraconazol (o para aquellos que tienen enfermedad del sistema nervioso central, fluconazol, 800 mg/día).
  - Los pacientes inmunodeficientes con cualquier forma de infección deben tratarse inicialmente con AnB con un cambio a un compuesto triazólico, según se señaló antes, una vez que haya ocurrido la mejoría clínica.

INFECCIÓN POR *MALASSEZIA*

Las bacterias del género *Malassezia* son componentes de la microflora cutánea normal y pueden causar tiña (pitiriasis) versicolor, placas escamosas redondas de piel hipopigmentada o hiperpigmentada en el cuello, el tórax o los brazos. *M. furfur* produce fungemia relacionada con la sonda en recién nacidos prematuros que reciben lípidos intravenosos mediante un catéter venoso central. Las cremas y las lociones tópicas aplicadas por dos semanas son eficaces para tratar las infecciones superficiales por *Malassezia*; la fungemia causada por bacterias del género *Malassezia* se trata con AnB o fluconazol, extracción rápida del catéter y suspensión de la infusión de lípidos.

ESPOROTRICOSIS

Microbiología y epidemiología

Sporothrix schenckii es un hongo dimorfo que se encuentra en todo el mundo en el suelo, en plantas y en animales. La infección, que se debe a la inoculación del organismo en la piel, es más frecuente en personas que participan en paisajismo, jardinería y cultivo de árboles.

Manifestaciones clínicas

La esporotricosis linfocutánea consiste en lesiones secundarias (pápulas que no son muy dolorosas y que a menudo se ulceran) que se presentan a lo largo de los conductos linfáticos proximales al lugar inicial de la inoculación. Otros cuadros clínicos consisten en una lesión fija (verrugosa o ulcerosa) en la zona inicial de la inoculación sin diseminación linfática, enfermedad osteoarticular (sinovitis crónica o séptica, artritis en alcohólicos), neumopatías (más frecuentes en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y enfermedad diseminada (lesiones cutáneas múltiples con diseminación esporádica a órganos viscerales en pacientes inmunodeprimidos.

Diagnóstico

El cultivo del material de una lesión cutánea o la exploración histopatológica de una muestra de biopsia de piel permiten confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO ESPOROTRICOSIS

- La esporotricosis cutánea y la linfocutánea se tratan con itraconazol (200 mg/día) por dos a cuatro semanas *después* que las lesiones se han resuelto.
- Para la enfermedad extracutánea, se puede administrar itraconazol (200 mg c/12 h por 12 meses), pero el tratamiento inicial con AnB liposómica (3 a 5 mg/kg c/24 h) es más eficaz para la neumopatía potencialmente letal o la infección diseminada.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

La *paracoccidioidomicosis* (blastomicosis sudamericana) es causada por *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo dimorfo que se adquiere por inhalación desde fuentes ambientales. La infección agu-

da se presenta en pacientes jóvenes o inmunodeficientes, se manifiesta por infección diseminada del sistema reticuloendotelial. La infección crónica representa 90% de los casos y se presenta principalmente como una neumopatía progresiva con lesiones mucocutáneas ulcerosas y nodulares esporádicas en la nariz y la boca. El diagnóstico se basa en el cultivo del microorganismo. El itraconazol (100 a 200 mg/día por seis a 12 meses) es eficaz, pero puede ser necesaria la AnB en los pacientes graves.

PENICILIOSIS

Penicillium marneffei es una causa principal de infección oportunista en pacientes con inmunodeficiencia (p. ej., como consecuencia de sida) en el sureste de Asia y se adquiere por la inhalación de esporas. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la histoplasmosis diseminada y se manifiestan por fiebre, fatiga, pérdida de peso, linfadenopatía, hepatomegalia y lesiones cutáneas que se parecen al molusco contagioso. El microorganismo crece rápidamente en cultivo y produce un pigmento rojo distintivo. La AnB es el tratamiento inicial de elección en los pacientes graves; la enfermedad menos grave se puede tratar con itraconazol (200 mg/día por 12 semanas). El tratamiento supresor con itraconazol (200 mg/día) puede estar indicado en pacientes con infección por VIH o sida.

FUSARIOSIS

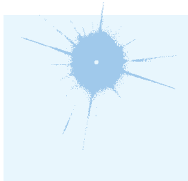
Las bacterias del género *Fusarium* se localizan en todo el mundo en el suelo y en las plantas; la inhalación, la ingestión y la inoculación directa de esporas pueden causar la enfermedad, sobre todo diseminada en pacientes inmunodeficientes. La fusariosis invade los vasos sanguíneos y produce manifestaciones clínicas similares a las de la aspergilosis. Una diferencia es que las lesiones cutáneas dolorosas, nodulares o necróticas son muy frecuentes en la fusariosis diseminada. Los hemocultivos son positivos en 50% de los casos; el microorganismo es difícil de distinguir de *Aspergillus* en el tejido. *Fusarium* sp. suelen ser resistentes a los antimicóticos; se recomienda AnB liposómica (≥5 mg/kg c/24 h), voriconazol (200 a 400 mg c/12 h) o posaconazol (300 mg c/24 h). Aun con el tratamiento, las tasas de mortalidad son de 50%, aproximadamente.

SCEDOSPORIOSIS

Pseudallescheria boydii, Scedosporium apiospermum y *S. prolificans* son hongos que invaden los vasos sanguíneos y que producen neumonía y diseminación generalizada con abscesos (incluso cerebrales) en los hospedadores inmunodeficientes. La mayor parte de las infecciones diseminadas son letales. Estos microorganismos son resistentes a la AnB, a las equinocandinas y a algunos compuestos azólicos, pero algunas infecciones se han curado con voriconazol.

DERMATOFITOSIS

Véase capítulo 60.



Para una revisión más detallada, véase Edwards JE Jr: Diagnóstico y tratamiento de las micosis, cap. 235, p. 1329; Hage CA, Wheat LJ: Histoplasmosis, cap. 236, p. 1332; Ampel NM: Coccidioidomicosis, cap. 237, p. 1334; Sullivan DC, Nolan RL III: Blastomicosis, cap. 238, p. 1337; Casadevall A: Criptococosis, cap. 239, p. 1339; Edwards JE Jr: Candidosis, cap. 240, p. 1342; Denning DW: Aspergilosis, cap. 241, p. 1345; Spellberg B, Ibrahim AS: Mucormicosis, cap. 242, p. 1350; y Kauffman CA: Micosis superficiales y micosis sistémicas menos frecuentes, cap. 243, p. 1353, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

107 Infecciones por *Pneumocystis*

Pneumocystis es un hongo patógeno y oportunista de los pulmones que constituye una causa importante de neumonía en individuos con inmunodepresión.

MICROBIOLOGÍA

- *P. jirovecii* infecta al ser humano, mientras que *P. carinii* (la especie originalmente descrita) infecta a los roedores.
- Las fases del ciclo biológico son trofozoíto pequeño, quiste y una etapa intermedia de prequiste.

EPIDEMIOLOGÍA

- *Pneumocystis* es cosmopolita y la mayoría de los niños sanos ha tenido contacto con el microorganismo a temprana edad.
- Las infecciones se originan de fuentes ambientales y se ha demostrado la transmisión de persona a persona; es poco clara la participación de la transmisión por vía aérea.
- Los defectos en la inmunidad celular y humoral (p. ej., por infección por VIH, cáncer, trasplante, fármacos inmunodepresores) predisponen a neumonía por *Pneumocystis* (PSP). La incidencia entre pacientes infectados con VIH tiene relación inversamente proporcional con el recuento de linfocitos T CD4+: ≥80% de los casos ocurre con recuentos <200 células/μL y la mayor parte de los casos se desarrolla con recuentos <100 células/μL.

PATOGENIA

- Los microorganismos se inhalan hacia el espacio alveolar, donde proliferan, provocando una respuesta de células mononucleares. Los alveolos se llenan con material proteinaceo, el cual incrementa la lesión, con aumento consiguiente en la lesión alveolo-capilar y anomalías en el surfactante.
- Desde el punto de vista histológico, los alveolos están ocupados con un exudado espumoso, vacuolado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Los pacientes desarrollan disnea, fiebre y tos seca.
  - Los pacientes infectados con VIH a menudo tienen una evolución más lenta que se manifiesta como intolerancia leve al esfuerzo o sensación de opresión torácica sin fiebre o tos. A lo largo de días a meses, estos pacientes desarrollan los síntomas típicos de PCP.
  - Algunos pacientes con infección por VIH y la mayor parte de pacientes con otros tipos de inmunodepresión tienen una enfermedad más aguda que progresa en unos cuantos días a insuficiencia respiratoria.
- Los datos de la exploración física son inespecíficos e invariablemente incluyen hipoxemia. Al inicio, la exploración del tórax puede ser normal, pero más adelante, sin tratamiento, se desarrollan estertores difusos y signos de consolidación.
- Las concentraciones séricas del LDH pueden elevarse por daño pulmonar, pero estas manifestaciones no son sensibles y específicas.
- La radiografía torácica clásicamente revela infiltrados intersticiales difusos bilaterales, pero hiliares y simétricos, aunque este dato no es específico para PCP. Los quistes y neumotórax son datos comunes en la radiografía torácica. La CT de tórax muestra opacidad difusa en vidrio despulido en prácticamente todos los pacientes con PSP; una CT torácica normal prácticamente descarta el diagnóstico.
- Se han descrito casos poco comunes de infección diseminada, en términos generales afectan los ganglios linfáticos, bazo e hígado.

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico definitivo se establece por medio de la tinción histopatológica.
  - Para los quistes de *Pneumocystis* se utilizan colorantes de la pared celular (p. ej., plata-metenamina) y para los núcleos de cualquier fase del ciclo biológico se utilizan colorantes Wright-Giemsa.
  - La inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales aumenta la sensibilidad diagnóstica.
- La demostración de microorganismos en el líquido de lavado bronquioalveolar tiene una sensibilidad cercana 100% y es específico para pacientes con PCP con inmunodepresión.
- La detección del microorganismo en esputo expectorado o en muestras de faringe tiene una sensibilidad muy baja, la detección en una muestra del esputo inducido puede ser (dependiendo de la experiencia del centro en donde se realiza la prueba) de gran sensibilidad (hasta 90%) y especificidad.
- La amplificación del DNA con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más sensible, pero no siempre permite distinguir la colonización de la infección.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *PNEUMOCYSTIS*

- El fármaco de elección en todos los casos es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Para las dosis y efectos secundarios del TMP-SMX y otros regímenes, véase el cuadro 107-1.
- Para pacientes infectados con VIH (y probablemente para todos los pacientes) con casos moderados a graves (Pa_{O_2} con aire ambiental ≤70 mmHg o gradiente PA_{O_2} – Pa_{O_2} ≥35 mmHg), el tratamiento con glucocorticoides mejora la tasa de supervivencia.

CUADRO 107-1 Tratamiento de la neumocistosis (14 a 21 días)

Fármacos	Dosis, vía de administración	Efectos secundarios
Primera elección		
TMP-SMX	(TMP: 5 mg/kg; SMX: 25 mg/kg) c/6-8 h VO o IV (dos tabletas de 800 mg de sulfametoxazol c/12 h o c/8 h)	Fiebre, exantema cutáneo, citopenias, hepatitis, hiperpotasemia, molestias gastrointestinales
Otros fármacos		
TMP ***más*** Dapsona	5 mg/kg c/6-8 h VO 100 mg diarios VO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), methemoglobinemia, fiebre, exantema cutáneo, molestias digestivas
Atovacuona	750 mg c/12 h, VO	Exantema cutáneo, fiebre, trastornos gastrointestinales y hepáticos
Clindamicina ***más*** Primaquina	300-450 mg c/6 h VO o 600 mg c/6-8 h IV 15-30 mg diarios VO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), methemoglobinemia, exantema cutáneo, colitis, neutropenia
Pentamidina	3-4 mg/kg diarios IV	Hipotensión, azotemia, arritmias cardiacas, pancreatitis, disglucemias, hipocalcemia, neutropenia, hepatitis
Fármaco complementario		
Prednisona o methylprednisolona	40 mg c/12 h por 5 días, 40 mg diarios por 5 días, 20 mg diarios por 11 días; VO o IV	Inmunodepresión, úlcera péptica, hiperglucemia, inestabilidad emocional, hipertensión

Abreviaturas: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

- Para pacientes con infección por HIV que presentan PCP antes de iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), el ART casi simepre debe iniciarse en las primeras dos semqanas del tratamiento para PCP.
- Por lo general, los pacientes no responden al tratamiento durante cuatro a ocho días. Aquellos cuya condición se deteriora más des´pués de tres a cuatro días y los que no mejoran después de siete a 10 días deben valorarse de nuevo en busca de otras infecciones y procesos no infecciosos (p. ej., CHF, embolia pulmonar) que pudieran causar la disfunción pulmonar.

PRONÓSTICO

- Los factores que influyen en el riesgo de mortalidad incluyen edad avanzada, grado alto de inmunosupresión, enfermedad pulmonar preexistente, concentración baja de albúmina sérica, necesidad de ventilación mecánica y desarrollo de neumotórax.

PREVENCIÓN

- El método más efectivo para prevenir la PCP es eliminar la causa de la inmunodepresión (p. ej., suspender el tratamiento inmunodepresor, tratar la infección por VIH).
- Esta indicada la profilaxia para pacientes con VIH y un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL o antecedente de candidosis bucofaringea y en cualquier paciente con antecedente de neumonía por *Pneumocystis*. Las normas para otras personas con inmunodepresion todavia no son tan claras, pero debe considerarse la profilaxia en pacientes que reciben >20 mg de prednisona al día (o su equivalente) durante ≥30 days.
- Respecto a los regímenes profilácticos, véase cuadro 107-2. El fármaco de elección es TMP-SMX.

CUADRO 107-2 Profilaxia de la neumocistosis

Fármacos	Dosis, vía de administración	Comentarios
Primera elección		
TMP-SMX	1 tableta DS o 1 tableta SS a diario VO	La frecuencia de hipersensibilidad es alta Repetición de la exposición para hipersensibilidad que no pone en peligro la vida ; considerar un protocolo de dosis ascendente
Otros fármacos		
Dapsona	50 mg c/12 h o 100 mg diarios, VO	La hemólisis se relaciona con deficiencia de G6PD
Dapsona ***más*** Pirimetamina ***más*** Leucovorín	50 mg diarios VO 50 mg semanales VO 25 mg semanales VO	El leucovorín previene los efectos adversos de la pirimetamina en la médula ósea
Dapsona ***más*** Pirimetamina ***más*** Leucovorín	200 mg semanales VO 75 mg semanales VO 25 mg semanales VO	El leucovorín previene los efectos adversos de la pirimetamina en la médula ósea
Pentamidina	300 mg mensuales por nebulizador Respigard II	El aerosol puede causar broncoespasmo Es probable que la pentamidina sea menos efectiva que los regímenes con TMP-SMX o dapsona
Atovacuona	1 500 mg diarios VO	Es necesario una comida rica en grasa para mejor absorción

Abreviatura: TMP-SMX, Trimetoprim-sulfametoxazol.



Para una revisión más detallada, véase Masur H, Morris A: Infecciones por *Pneumocystis*, cap. 244, p. 1358, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

108 Infecciones por protozoarios

PALUDISMO

Microbiología y epidemiología

Seis especies principales de *Plasmodium* causan casi todos los casos de enfermedades en seres humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, dos especies simpátricas de *P. ovale*, idénticas desde el punto de vista morfológico, *P. malariae* y *P. knowlesi*.

- *P. falciparum* es la causa de la mayor parte de los casos de paludismo grave y la mayor parte de las muertes, predomina en África, Nueva Guinea y la Española.
- *P. vivax* es más frecuente en Centroamérica.
- La frecuencia de *P. falciparum* y *P. vivax* es similar en Sudamérica, el subcontinente Indio, Asia Oriental y Oceanía.
- *P. ovale* es poco común fuera de África, donde constituye hasta 1% de las cepas aisladas.
- *P. malariae* se encuentra en la mayor parte de las regiones (principalmente en África subsahariana) pero es menos común.
- *P. knowlesi* (parásito del paludismo en monos) se puede identificar de manera confiable sólo por medio de técnicas moleculares y existe en Borneo y el sureste de Asia.
- El paludismo es la enfermedad parasitaria más importante en humanos, causa alrededor de 2 000 muertes por día.

Patogenia

Una vez que la hembra del mosquito anófeles deposita los *esporozoítos* en el torrente sanguíneo, el parásito viaja hasta el hígado y se reproduce de manera asexuada hasta formar *merozoítos,* que infectan a los eritrocitos. Los merozoítos se transforman en *trofozoítos*, se alimentan de proteínas intracelulares (principalmente hemoglobina), se multiplican entre seis y 20 veces cada 48 h (*P. knowlesi*, 24 h; *P. malariae* 72 h) y provocan la rotura de los eritrocitos, liberando merozoítos hijos. Más tarde, el ciclo se repite.

- Algunos parásitos se convierten en formas sexuadas de vida prolongada llamados *gametocitos,* que son absorbidos por otra hembra de mosquito anófeles, lo cual permite su transmisión.
- En la infección por *P. vivax* o *P. ovale*, las formas latentes llamadas *hipnozoítos* permanecen en los hepatocitos y causan paludismo entre tres semanas y un año después.
- Los eritrocitos infectados por *P. falciparum* muestran citoadherencia (se pegan al endotelio venular y capilar), *formación de rosetas* (se adhieren a los eritrocitos no infectados) y *aglutinación* (se fijan a otros eritrocitos infectados). El resultado es el secuestro de *P. falciparum* en los órganos vitales, lo cual causa que se subestime el número de parásitos (cuando se mide la parasitemia) en el organismo. El secuestro es fundamental en la patogenia del paludismo por *P. falciparum,* pero no se manifiesta en las otras variedades "benignas".
- En los individuos sin inmunidad, la infección desencadena diversos mecanismos inespecíficos de defensa en el hospedador, como una mayor filtración esplénica.

- Al repetirse la exposición al paludismo, los pacientes crean resistencia a una gran parasitemia y a la enfermedad, pero no a la infección.
- Las hemoglobinopatías (p. ej., drepanocitosis, ovalocitosis, talasemias) y la deficiencia de G6PD son más frecuentes en las regiones endémicas y protegen contra la muerte por paludismo.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes al principio manifiestan síntomas inespecíficos (p. ej., cefalea, fatiga, mialgias) seguidos de fiebre.

- Los picos febriles a intervalos regulares son raros y sugieren infección por *P. vivax* o *P. ovale.*
- Algunas veces se acompaña de esplenomegalia, hepatomegalia, anemia leve e ictericia.
- El diagnóstico de paludismo falciparum grave requiere de la presencia de más de uno de los siguientes datos: estado de alerta atenuado hasta estado de coma, anemia normocítica pronunciada, insuficiencia renal, edema pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), choque circulatorio, coagulación intravascular diseminada (DIC), hemorragia espontánea, acidosis, hemoglobinuria, ictericia, convulsiones generalizadas y parasitemia >5%.
  - El paludismo cerebral se manifiesta en forma de encefalopatía simétrica difusa, típicamente sin signos neurológicos focales.
  - El estado de coma es un signo desalentador que tiene una mortalidad de casi 20%.
- En las embarazadas, el paludismo es particularmente grave. A menudo provoca trabajo de parto prematuro, hipoxia fetal, óbitos y productos con bajo peso al nacer.
- Algunas veces en el paludismo ocurre como complicación crónica una esplenomegalia tropical (esplenomegalia palúdica hiperreactiva) que se caracteriza por esplenomegalia masiva, hepatomegalia y una respuesta inmunitaria anormal a la infección.

Diagnóstico

Cada vez se utilizan con más frecuencia los análisis basados en anticuerpos, pero para el diagnóstico es necesario demostrar la presencia de formas asexuadas del parásito en un frotis de sangre periférica.

- Es importante analizar los frotis tanto gruesos como delgados, que son menos sensibles; los frotis permiten detectar una parasitemia de 0.001% a casi 0.05%, respectivamente.
- Cuando al principio el frotis es negativo y la sospecha clínica es elevada, se debe repetir cada 12 a 24 h durante dos días.
- Otros datos de laboratorio son anemia normocítica normocrómica; elevación de los marcadores inflamatorios y trombocitopenia (casi 10^5/μL).

TRATAMIENTO PALUDISMO

- En el cuadro 108-1, se enumeran los regímenes terapéuticos. La *Food and Drug Administration* de Estados Unidos aprobó el uso de artesunato intravenoso como tratamiento de urgencia del paludismo grave a través de los CDC *(Malaria Hotline:* 770-488-7788; *Emergency Operations Center* [fuera de horario laboral]:770-488-7100).
- En los pacientes que reciben quinidina es necesario vigilar la función cardiaca; la concentración plasmática total >8 μg/mL, el intervalo QT prolongado (>0.6 s) o el ensanchamiento del QRS >25% constituyen indicaciones para reducir la velocidad de la infusión.
- En pacientes muy graves, se contempla la posibilidad de realizar una exanguinotransfusión, aunque todavía no existe un consenso sobre sus indicaciones.
- Los pacientes con paludismo grave deben recibir una solución continua de dextrosa. En los sujetos en estado inconsciente, la glucosa se mide cada cuatro a seis horas.
- En casos de paludismo grave y en pacientes con paludismo sin complicaciones, se mide el recuento parasitario y el hematócrito cada seis a 12 h y cada 24 h, respectivamente.
- La primaquina (0.5 mg de base/kg por 14 días) erradica a los microorganismos persistentes en el hígado y previene las recurrencias en la infección por *P. vivax* y *P. ovale*. Es importante descartar la posibilidad de deficiencia de G6PD antes del tratamiento.

CUADRO 108-1 Regímenes para el tratamiento del paludismo[a]

Tipo de enfermedad o tratamiento	Regímenes
Paludismo no complicado	
Cepas sensibles a la cloroquina de *Plasmodium vivax, P. malariae, P. ovale, P. knowlesi, P. falciparum*[b]	Cloroquina (10 mg de base/kg en el momento, seguidos de 5 mg/kg a las 12, 24 y 36 h o de 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h) *o* Amodiaquina (10-12 mg de base/kg c/24 h por 3 días)
Tratamiento radical de la infección por *P. vivax* o *P. ovale*	Además de cloroquina o amodiaquina como ya se describió, se debe administrar primaquina (0.5 mg de base/kg c/24 h) por 14 días para evitar las recurrencias. En la deficiencia leve de G6PD, se proporcionan 0.75 mg de base/kg una vez a la semana por 6-8 semanas. No se utiliza primaquina en la deficiencia pronunciada de G6PD.
Paludismo por *P. falciparum*[c] sensible	Artesunato[d] (4 mg/kg/día por 3 días) *con* sulfadoxina (25 mg/kg)/pirimetamina (1.25 mg/kg) en dosis única *o* Artesunato[d] (4 mg/kg c/24 h por 3 días) con amodiaquina (10 mg de base/kg c/24 h por 3 días)[e]
Paludismo por *P. falciparum* farmacomultirresistente	Ya sea artemeter-lumefantrina[d] (1.5/9 mg/kg c/12 h por 3 días con los alimentos) *o* Artesunato[d] (4 mg/kg c/24 h por tres días) *más* mefloquina (24-25 mg de sustancia base/kg, ya sea en forma de 8 mg/kg c/24 h por tres días o 15 mg/kg en el día 2 y después 10 mg/kg en el día 3)[e] *o* dihidroartemisinina-piperaquina (2.5/20 mg/kg c/24 h por tres días)
Tratamiento de segunda elección/ tratamiento del paludismo importado	Ya sea artesunato[d] (2 mg/kg/día por 7 días) o quinina (10 mg de sal/kg c/8 h por 7 días) *más uno de los siguientes:* 1. Tetraciclina[f] (4 mg/kg c/6 h por 7 días) 2. Doxiciclina[f] (3 mg/kg/día por 7 días) 3. Clindamicina (10 mg/kg c/12 h por 7 días) *o* Atovacuona-proguanilo (20/8 mg/kg/día por 3 días, con los alimentos)
Paludismo severo[g]	
	Artesunato[d] (2.4 mg/kg IV de inmediato seguido de 2.4 mg/kg a las 12 y 24 h y luego a diario si es necesario)[h] *o*, ***si no está disponible,*** Artemeter[d] (3.2 mg/kg IM de inmediato seguido de 1.6 mg/kg/día)

(*continúa*)

CUADRO 108-1 Regímenes para el tratamiento del paludismo[a] (*Continuación*)

Tipo de enfermedad o tratamiento	Regímenes
	o, ***si no está disponible,***
	Diclorhidrato de quinina (20 mg de la sal/kg[i] administrada en goteo durante 4 h, seguido de 10 mg de la sal/kg administrada en 2 a 8 h, c/8h)[j]
	o, ***si no está disponible,***
	Quinidina (10 mg de base/kg[i] en solución a lo largo de 1-2 h seguidos de 1.2 mg de base/kg[i] bajo vigilancia electrocardiográfica)

[a] En regiones endémicas, con excepción de mujeres embarazadas y lactantes, debe añadirse una dosis de primaquina (0.25 mg de sustancia base/kg) como gametocida para todos los tratamientos contra paludismo por *P. falciparum* con el fin de prevenir la transmisión. Esta conducta se considera segura incluso en casos de deficiencia de G6PD.
[b] Hoy día, en muy pocas regiones existen cepas de *P. falciparum* sensibles a cloroquina (fig. 248-2 en HPIM-19).
[c] En las regiones donde se sabe que la pareja del artesunato es eficaz.
[d] En algunos países templados, no se consiguen fácilmente los derivados de la artemisinina.
[e] Existen combinaciones de dosis fijas. La Organización Mundial de la Salud recomienda los regímenes con combinaciones de artemisinina como tratamiento de primera elección del paludismo por *falciparum* en todos los países tropicales y los defensores utilizan combinaciones de dosis fijas.
[f] No se administran tetraciclina ni doxiciclina a embarazadas o niños <8 años de edad.
[g] Es importante instituir el tratamiento por vía oral en cuanto el paciente se recupera lo suficiente como para recibir líquidos por la boca.
[h] Siempre que se consiga, el artesunato es el fármaco de elección. La información obtenida en estudios grandes en el sureste de Asia demuestra una mortalidad 35% menor que con quinina y, en estudios muy grandes en África, se ha observado una mortalidad 22.5% menor que con quinina.
[i] Cuando se han administrado dosis terapéuticas de quinina o quinidina en las 24 h previas, no se proporciona una dosis de carga. Algunos expertos recomiendan utilizar una dosis menor de quinidina.
[j] La infusión que se utiliza es solución salina al 0.9% y glucosa al 5-10% en agua. La velocidad con que se administran la quinina y la quinidina se debe vigilar de forma estricta.

Medidas de protección personal

Algunas medidas que ayudan a proteger a los individuos contra la infección son: evitar el contacto con los mosquitos, principalmente durante las horas pico en que se alimenta el mosquito (atardecer y amanecer); uso de repelentes que contengan DEET (10 a 35%) o (cuando el DEET es inaceptable) picaridina (7%); uso de ropa adecuada y redes alrededor de la cama impregnadas con insecticida.

Quimioprofilaxia

Véase el cuadro 108-2 para las opciones profilácticas.

- La mefloquina es el único fármaco recomendable para las embarazadas que viajan a regiones con paludismo farmacorresistente y por lo general se considera seguro durante el segundo y tercer trimestres; la información sobre su empleo durante el primer trimestre, aunque limitada, es tranquilizante.

CUADRO 108-2 Fármacos utilizados en la profilaxia del paludismo

Fármaco	Aplicación	Dosis para el adulto	Dosis pediátrica	Comentarios
Atovacuona/ proguanilo	Profilaxia en regiones con *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina o la mefloquina	1 tableta de adultovía oral[a]	5-8 kg: media tableta pediátrica diaria[b] ≥8-10 kg: ¾ de tableta pediátrica diario ≥10-20 kg: 1 tableta pediátrica diario ≥20-30 kg: 2 tabletas pediátricas diario ≥30-40 kg: 3 tabletas pediátricas diario ≥40 kg: 1 tableta de adulto diario	Empezar 1-2 días antes del viaje a la región palúdica. Tomar todos los días a la misma hora mientras permanece en la región palúdica y durante 7 días después de abandonarla. La atovacuona-proguanilo está contraindicada en personas con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min). En ausencia de información, no se recomienda para niños que pesen <5 kg, mujeres embarazadas o lactando que alimenten a niños que pesen <5 kg. La atovacuona-proguanilo se debe tomar con los alimentos o una bebida con leche
Fosfato de cloroquina	Profilaxia limitada a regiones con *P. falciparum* o *P. vivax* sensibles a la cloroquina	300 mg de base (500 mg de sal) VO una vez a la semana	5 mg/kg de base (8.3 mg de sal/kg) VO una vez a la semana, hasta la dosis máxima de adulto de 300 mg de base	Iniciar 1-2 semanas antes del viaje a la región palúdica. Se toma a intervalos semanales el mismo día de la semana mientras permanece en la región palúdica y durante 4 semanas después de abandonarla. El fosfato de cloroquina a menudo exacerba la psoriasis.
Doxiciclina	Profilaxia en regiones con *P. falciparum* resistente a la cloroquina o mefloquina[c]	100 mg VO diario (con excepción de mujeres embarazadas; véanse los comentarios)	≥8 años: 2 mg/kg, hasta la dosis del adulto	Empezar 1 o 2 días antes del viaje a la región palúdica. Se ingiere diariamente a la misma hora mientras permanece en la región palúdica y durante 4 semanas después de abandonarla. La doxiciclina está contraindicada en niños <8 años de edad y embarazadas
Sulfato de hidroxicloroquina	Alternativa de la cloroquina para profilaxia primaria, limitada a regiones con *P. falciparum*[c] o *P. vivax* sensibles a la cloroquina exclusivamente	310 mg de base (400 mg de sal) VO una vez a la semana	5 mg de base/kg (6.5 mg de sal/kg), VO una vez a la semana, hasta la dosis máxima del adulto de 310 mg de base	Iniciar 1-2 semanas antes del viaje a la región palúdica. Se ingiere a intervalos semanales el mismo día de la semana mientras permanece en la región palúdica y por 4 semanas después de abandonarla. La hidroxicloroquina a menudo exacerba la psoriasis

Mefloquina	Profilaxia en regiones con *P. falciparum* resistente a la cloroquina[c]	228 mg de base (250 mg de sal) VO una vez a la semana	≤9 kg: 4.6 mg de base/kg (5 mg de sal/kg) VO una vez a la semana 10-19 kg: ¼ de tableta una vez a la semana 20-30 kg: ½ tableta una vez a la semana 31-45 kg: ¾ de tableta una vez a la semana ≥46 kg: 1 tableta una vez a la semana	Iniciar 1-2 semanas antes del viaje a la región palúdica. Se ingiere a intervalos semanales el mismo día de la semana mientras permanece en la región palúdica y durante 4 semanas después de abandonarla. La mefloquina está contraindicada en personas alérgicas al fármaco o compuestos afines (p. ej., quinina o quinidina) y en personas con depresión activa o reciente, ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia, otros trastornos psiquiátricos mayores o convulsiones. Utilice con precaución en pacientes con trastornos psiquiátricos o antecedentes de depresión. La mefloquina no se recomienda en individuos con anomalías de la conducción cardiaca
Primaquina	Para prevenir el paludismo en las regiones donde abunda principalmente *P. vivax*	30 mg de base (52.6 mg de sal) VO diarios	0.5 mg de base/kg (0.8 mg de sal/kg) VO al día, hasta la dosis del adulto; se debe tomar con alimentos	Iniciar 1-2 semanas antes del viaje a la región palúdica. Se ingiere diariamente a la misma hora mientras permanece en la región palúdica y durante 7 días después de abandonarla. La primaquina está contraindicada en personas con deficiencia de G6PD. También está contraindicada durante el embarazo y la lactancia a menos que el lactante alimentado al seno materno tenga una concentración normal de G6PD
	Utilizado como tratamiento provisional para reducir el riesgo de recurrencias de *P. vivax* y *P. ovale* (profilaxia terminal)	30 mg de base (52.6 mg de sal) VO diario durante 14 días después de abandonar la región palúdica	0.5 mg de base/kg (0.8 mg de sal/kg) hasta lograr la dosis del adulto por día VO durante 14 días después de abandonar la región palúdica	Este tratamiento está indicado para personas con contacto prolongado con *P. vivax, P. ovale,* o ambos. Está contraindicado en individuos con deficiencia de G6PD, durante el embarazo y lactancia a menos que el lactante que recibe la alimentación al seno materno tenga una concentración normal de G6PD

[a] Una tableta de adulto contiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanilo.
[b] Una tableta pediátrica contiene 62.5 mg de atovacuona y 25 mg de clorhidrato de proguanilo.
[c] En muy pocas regiones existe paludismo sensible a la cloroquina (fig. 248-2 en HPIM-19).
Fuente: *wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012(chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria.htm#1939*

BABESIOSIS

Microbiología

La babesiosis es producida por un protozoario intraeritrocítico del género *Babesia. B. microti* es el microorganismo causal en el noreste de Estados Unidos y *B. duncani* en la costa oeste. *B. divergens* produce la enfermedad en Europa. La garrapata de venado (*Ixodes scapularis*) transmite a *B. microti*.

Epidemiología

En Estados Unidos, la infección es más frecuente en el noreste y en el medio oeste. En el año 2011, se notificaron >1 100 casos, con casi 75% de ellos en julio y agosto; esta cifra probablemente es menor a la real puesto que en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad leve que se resuelve de forma espontánea y que no obliga a buscar atención médica.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes padece una enfermedad leve, pero los pacientes con inmunodepresión en ocasiones sufren una babesiosis más grave.

- Después de un periodo de incubación de una a seis semanas, el paciente manifiesta gradualmente fiebre, fatiga y debilidad. Otros síntomas son escalofríos, diaforesis, mialgias, artralgias, cefalea y (con menos frecuencia) fotofobia, rigidez de cuello, disnea y dolor abdominal.
- La babesiosis grave se acompaña de una parasitemia >4%.
  - Algunos factores de riesgo son edad >50 años, género masculino, asplenia, infección por el VIH/sida, cáncer e inmunodepresión.
  - Las complicaciones comprenden insuficiencia respiratoria, DIC, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal.
  - La mortalidad es de 5 a 9% en los pacientes hospitalizados y de 20% en los inmunodeprimidos.

Diagnóstico

El frotis con tinción de Giemsa permite identificar a los parásitos *Babesia* intraeritrocíticos, que tienen forma redonda o de pera.

- Las formas más frecuentes son en anillo y simulan a *P. falciparum,* pero sin pigmento.
- La presencia de tétradas ("cruces de Malta") (formadas por cuatro merozoítos nuevos) es patognomónica de *B. microti* y otras especies pequeñas de *Babesia.*
- Con fines diagnósticos, también se utilizan reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y serología.

TRATAMIENTO BABESIOSIS

- En la enfermedad leve a moderada, se administra atovacuona (750 mg VO cada 12 h) con azitromicina (500 a 1 000 mg/día, VO, el primer día, seguidos de 250 mg/día VO por siete a 10 días).
  - La clindamicina con quinina es igual de eficaz, pero no es bien tolerada.
- En la babesiosis grave, se administra clindamicina (300 a 600 mg cada 6 h IV o 600 mg cada 8 h VO) con quinina (650 cada 6 a 8 h VO) por siete a 10 días.
  - Una alternativa es el tratamiento con dosis elevadas de azitromicina (600 a 1 000 mg/día) más atovacuona.
  - En los casos con una parasitemia abundante (>10%), hemoglobina ≤10 g/100 mL o anomalías pulmonares, hepáticas o renales, se contempla la posibilidad de realizar una exanguinotransfusión.
  - En los pacientes inmunodeprimidos, casi siempre es necesario prolongar el régimen terapéutico (p. ej., seis semanas), por lo menos dos semanas de tratamiento después de no observar parásitos en el frotis.
- Las infecciones por *B. duncani* y *B. divergens* se tratan con clindamicina y quinina IV por siete a 10 días.

LEISHMANIOSIS

Microbiología

Leishmania sp. son promastigotes extracelulares y flagelados que viven en su vector el tábano, pero son amastigotes no flagelados e intracelulares obligados cuando viven en sus hospedadores vertebrados, incluido el ser humano.

- Los microorganismos del complejo *L. donovani* casi siempre producen leishmaniosis visceral y existen en Asia, Medio Oriente, cuerno de África, Mediterráneo, Centroamérica y Sudamérica.
- *L. tropica, L. major* y *L. aethiopica* producen leishmaniosis cutánea del Viejo Mundo y existen en Asia, el norte de África y África subsahariana.
- El complejo *L. mexicana* causa leishmaniosis cutánea del Nuevo Mundo y vive en Centroamérica y el norte de Sudamérica.

Epidemiología

En el mundo, cada año se contraen cerca de 1.5 millones de casos de leishmaniosis, de los cuales entre 0.7 y 1.2 millones son subcutáneos y 200 000 a 400 000 viscerales.

Manifestaciones clínicas

Leishmaniosis visceral (*kala-azar*): la mayoría de estos pacientes manifiesta de manera repentina fiebre moderada o elevada acompañada de rigidez y escalofríos.

- A menudo se acompaña de esplenomegalia, hepatomegalia y (con excepción del subcontinente Indio), linfadenopatía.
- También con frecuencia se acompaña de leucopenia, anemia, trombocitopenia, elevación policlonal de las inmunoglobulinas séricas y las transaminasas hepáticas.
- Hasta 50% de los pacientes de India, África Oriental y el Sudán, manifiesta lesiones cutáneas hipopigmentadas (leishmaniosis dérmica poskala-azar) de manera simultánea a la leishmaniosis visceral o una vez que ésta se cura. En algunos casos, es necesario administrar un esquema terapéutico muy prolongado.

Leishmaniosis cutánea: después de un periodo de incubación de varios días o semanas, las lesiones papulares degeneran en nódulos que se ulceran a lo largo de semanas o meses. Las lesiones cicatrizan de forma espontánea después de dos a 15 meses.

- Los bordes de la úlcera son elevados e indurados y la base casi siempre es indolora.
- La infección por *L. tropica* muchas veces es una leishmaniosis recurrente: consiste en la formación de pápulas escamosas y eritematosas nuevas en la región de una úlcera cicatrizada.

Leishmaniosis mucosa: esta secuela desfigurante de la leishmaniosis cutánea del Nuevo Mundo es resultado de la diseminación de los parásitos desde la piel hasta la mucosa nasobucofaríngea.

- La enfermedad se manifiesta hasta uno a cinco años después del episodio cutáneo inicial.
- Después de la congestión y la hemorragia nasal persistente, se produce una destrucción ulcerativa que progresa.
- Estas lesiones no desaparecen de forma espontánea.

Diagnóstico

- *Leishmaniosis visceral:* el método principal para el diagnóstico es identificar los amastigotes en frotis de tejido aspirado.
  - La sensibilidad del frotis esplénico es >95%, pero algunas veces la aspiración esplénica es peligrosa; los frotis de médula ósea y el material que se aspira de los ganglios linfáticos tiene una sensibilidad de 60 a 85 y 50%, respectivamente.

  - Existen varias técnicas serológicas, incluida una prueba rápida, que ofrecen una buena sensibilidad.
- *Leishmaniosis cutánea y mucosa:* el diagnóstico se establece por medio de análisis microscópico, cultivo o examen con PCR de las muestras aspiradas y obtenidas por biopsia de las lesiones cutáneas y los ganglios linfáticos.

TRATAMIENTO LEISHMANIOSIS

- *Leishmaniosis visceral:* los fármacos de primera elección son los compuestos de antimonio pentavalente (Sb^v) estibogluconato de sodio y antimoniato de meglumina (20 mg/kg/día IV o IM durante 28 a 30 días).
  - La anfotericina B (AnB; ya sea desoxicolato o la formulación lipídica) se recomienda en las regiones donde hay resistencia al SB^v (p. ej., el noreste de Asia) o cuando fracasa el tratamiento inicial con Sb^v.
  - En India, ya se ha aprobado el uso de paromomicina y la miltefosina oral para el tratamiento de la leishmaniosis visceral.
  - El fármaco de elección para los pacientes con VIH es la AnB liposómica.
- *Lishmaniosis cutánea:* estas lesiones por lo general se resuelven de forma espontánea, pero algunas veces, cuando las lesiones se diseminan o persisten, es necesario tratarlas.
  - Los fármacos tópicos son eficaces para las lesiones pequeñas y nuevas. El tratamiento sistémico es necesario para lesiones múltiples; lesiones en la cara, manos o articulaciones; y lesiones por leishmaniosis cutánea del Nuevo Mundo.
  - El tratamiento más eficaz es la administración de Sb^v (20 mg/kg/día por 20 días). Las excepciones son la infección por *L. guyanensis* (se prefiere el isetionato de pentamidina) o *L. aethiopica* (se privilegia la paromomicina).
- *Leishmaniosis mucosa:* se recomienda el Sb^v (20 mg/kg/día durante 30 días).
  - Estos pacientes se deben vigilar por tiempo prolongado y las recurrencias o fracasos terapéuticos no son raros.
  - En caso de recurrencia o fracaso terapéutico, puede utilizarse AnB o miltefosina.

TRIPANOSOMOSIS

ENFERMEDAD DE CHAGAS

Microbiología y patología

Trypanosoma cruzi produce la enfermedad de Chagas (tripanosomosis americana) y se transmite entre los hospedadores mamíferos a través de redúvidos hematófagos. Los microorganismos se diseminan por los linfáticos y el torrente sanguíneo y a menudo se concentran principalmente en los músculos.

Epidemiología

T. cruzi se encuentra exclusivamente en América y produce la enfermedad principalmente entre los pobres de las áreas rurales de México, Centroamérica y Sudamérica. Se calcula que 8 millones de personas sufre esta infección de forma crónica, con 14 000 muertes anuales.

Manifestaciones clínicas

Por lo general, se forma una zona indurada de eritema y edema (*chagoma*) con linfadenopatía local antes del malestar general, la fiebre, la anorexia y el edema de cara y extremidades inferiores.

- *Signo de Romaña* (edema unilateral indoloro de los párpados y tejidos perioculares) cuando la vía de entrada es la conjuntiva.
- La infección aguda se cura de manera espontánea en cuatro a ocho semanas y el paciente entra en una fase de infección crónica.

- Los síntomas de la infección crónica se manifiestan varios años o decenios después de la infección inicial.
  - Es frecuente observar síntomas cardiacos, como alteraciones del ritmo, miocardiopatía segmentaria o dilatada y tromboembolias.
  - Algunos pacientes padecen megaesófago y sufren de disfagia, odinofagia, dolor torácico y regurgitación.
  - Otros padecen megacolon, que provoca dolor abdominal, estreñimiento crónico, formación de fecalomas, obstrucción y vólvulo.

Diagnóstico

El análisis microscópico de la sangre fresca anticoagulada, la capa leucocítica o los frotis sanguíneos revelan a los microorganismos en los casos de enfermedad aguda de Chagas. En estos pacientes, no sirve la serología para el diagnóstico. La enfermedad crónica de Chagas se diagnostica al detectar anticuerpos IgG específicos. En vista de la frecuencia de los resultados positivos falsos, el resultado positivo se debe confirmar por lo menos con dos estudios.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE CHAGAS

- Se cuenta con sólo dos fármacos (nifurtimox y benznidazol) para el tratamiento de la enfermedad de Chagas; ninguno de ellos es completamente eficaz.
  - El nifurtimox (8 a 10 mg/kg/día divididos en cuatro dosis VO por 90 a 120 días) reduce la duración de los síntomas, la parasitemia y la mortalidad, pero ofrece curación desde el punto de vista parasitológico en sólo 70% de los casos.
  - El benznidazol (5 mg/kg/día divididos en dos o tres dosis por 60 días) es el fármaco de elección en Latinoamérica y ofrece curación parasitológica hasta en 90% de los casos.
  - Ambos fármacos tienen diversos efectos secundarios.
- El tratamiento de la enfermedad crónica de Chagas es controversial; no hay estudios adecuados que demuestren su eficacia. Sin embargo, un grupo de expertos reunidos por los CDC recomienda que los pacientes <50 años de edad con una infección supuestamente prolongada por *T. cruzi* reciba tratamiento.

TRIPANOSOMOSIS AFRICANA

Microbiología y epidemiología

La tripanosomosis africana humana (HAT) es producida por parásitos del complejo *T. brucei* y se transmite por medio de la mosca tsé-tsé.

- *T. b. rhodesiense* es la causa de la variedad de África Oriental y *T. b. gambiense* de África Occidental; ambas variedades son distintas desde el punto de vista epidemiológico y clínico.
- El ser humano es el único reservorio para *T. b. gambiense;* esta infección predomina en las poblaciones rurales y rara vez se observa en los turistas. *T. b. rhodesiense* tiene sus reservorios en el antílope y el ganado; los turistas se infectan cuando visitan las regiones pobladas por antílopes y vectores infectados.
- La HAT, prácticamente se había erradicado a mediados del decenio de 1960 pero resurgió en el decenio de 1990 y hoy en día ha disminuido su incidencia por la renovación de las actividades de control. La Organización Mundial de la Salud reportó <10 000 casos en el año 2009.

Manifestaciones clínicas

Aproximadamente una semana después de la mordedura de una mosca tsé-tsé infectada, aparece un chancro tripanosómico. Se acompaña de una enfermedad febril generalizada que no abarca el sistema nervioso central (etapa 1) que luego avanza conforme los parásitos se diseminan a través del torrente sanguíneo y los linfáticos.

- Los brotes de fiebre elevada con duración de varios días se separan por periodos afebriles. Algunos pacientes manifiestan malestar general, cefalea, artralgias, hepatoesplenomegalia y otras manifestaciones inespecíficas.

- Una de las características de la tripanosomosis por *T. b. gambiense* es la linfadenopatía con ganglios linfáticos ahulados, definidos y no dolorosos. La linfadenopatía del triángulo cervical posterior (*signos de Winterbottom*) constituye un dato clásico.
- Cuando invade el SNC (etapa II), el paciente manifiesta somnolencia diurna e indiferencia progresiva, estado que en ocasiones alterna con inquietud e insomnio. Algunos signos extrapiramidales son movimientos coreiformes, temblores y fasciculaciones; también es frecuente observar ataxia.
- La infección por *T. b. rhodesiense* es más aguda y, si se deja sin tratamiento, causa la muerte en un lapso de semanas o meses; en cambio, la infección por *T. b. gambiense* se prolonga durante varios meses o años.

Diagnóstico

El parásito se observa en el líquido del chancro, los frotis sanguíneos grueso o delgado, la capa leucocítica, el material aspirado de ganglios linfáticos, la muestra de biopsia de médula ósea o las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR).

- Es más probable observar parasitemia durante la etapa I que durante la etapa II y en los pacientes infectados por *T. b. rhodesiense* en lugar de *T. b. gambiense*.
- Cuando se contempla este diagnóstico es importante analizar el LCR. A menudo genera elevación de la presión de abertura, proteínas incrementadas y aumento del recuento de mononucleares.

TRATAMIENTO TRIPANOSOMOSIS AFRICANA

Etapa I

- *T. b. rhodesiense:* suramina (se hace una prueba con 100 a 200 mg seguidos de 20 mg/kg IV los días 1, 5, 12, 18 y 26).
  - Los efectos secundarios principales son reacciones de hipersensibilidad y daño renal.
  - Es importante realizar un análisis general de orina antes de cada dosis. El tratamiento se suspende en caso de hematuria, proteinuria ascendente o presencia de cilindros en el sedimento.
- *T. b. gambiense:* pentamidina (4 mg/kg/día IM o IV por 10 días).
  - Las principales reacciones secundarias son efectos nefrotóxicos, función hepática anormal, neutropenia, hipoglucemia y abscesos estériles.
  - Otra opción es la suramina.

Etapa II

- *T. b. rhodesiense:* melarsoprol (2.2 mg/kg/día IV, por 10 días). Para reducir la encefalopatía, se administra prednisolona (1 mg/kg), con la dosis de melarsoprol.
- *T. b. gambiense:* el tratamiento de primera línea es eflornitina (100 mg/kg IV c/12 h por dos semanas). Las alternativas incluyen melarsoprol (2.2 mg/kg c/24 h IV por 10 días) o nifurtimox (5 mg/kg VO c/8 h por siete días) más eflornitina (100 mg/kg IV c/12 h por siete días).

TOXOPLASMOSIS

Microbiología y epidemiología

La toxoplasmosis es causada por el parásito intracelular *Toxoplasma gondii;* los hospedadores definitivos son los gatos y sus presas. La vía principal de transmisión para el ser humano es el consumo de quistes en tierra y alimentos contaminados (carne cruda) o agua contaminada con heces de gato.

- Cerca de 33% de las mujeres que contraen *T. gondii* durante el embarazo transmite el parásito al feto, con un riesgo de 65% de transmitir la infección materna cuando se adquiere durante el tercer trimestre.

- En Estados Unidos y la mayor parte de los países europeos, la seroconversión aumenta con la edad y la exposición; entre 10 y 67% de las personas >50 años de edad es seropositivo.

Patogenia

Son importantes la inmunidad tanto humoral como celular, pero la infección subclínica casi siempre persiste durante el resto de la vida del paciente. Los individuos con inmunodepresión carecen de los factores necesarios para contener la infección y la consecuencia es la destrucción focal y progresiva así como la insuficiencia de órganos.

Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad en la persona sin alteraciones inmunitarias casi siempre es asintomática (80 a 90% de los casos), se resuelve de forma espontánea y no necesita tratamiento. Por el contrario, el individuo con inmunodepresión, incluidos los recién nacidos, padecen infecciones graves que casi siempre abarcan el SNC.

- En una minoría de pacientes sin trastornos de la inmunidad que manifiestan síntomas de infección aguda, el dato más importante es la linfadenopatía cervical; los ganglios son definidos y no dolorosos. En 20 a 40% de los casos, se acompaña de linfadenopatía generalizada, fiebre <40°C, cefalea, malestar general y fatiga. Esta enfermedad clínica casi siempre desaparece en un lapso de varias semanas, pero la linfadenopatía persiste por varios meses.
- Los pacientes con inmunodepresión padecen toxoplasmosis aguda por la reactivación de la infección latente en 95% de los casos; el resto es consecutivo a la adquisición nueva de parásitos.
  - Las manifestaciones del SNC comprenden encefalopatía, meningoencefalitis y lesiones tumorales. Estos individuos manifiestan cambios mentales (75%), fiebre (10 a 72%), convulsiones (33%), cefalea (56%) y datos neurológicos focales (60%). Las regiones que se dañan con más frecuencia son el tronco cerebral, los ganglios basales, la hipófisis y la unión corticomedular.
- En ocasiones, abarca varios órganos (p. ej., pulmones, aparato digestivo, piel, ojos, corazón, hígado).
  - La neumonía por *Toxoplasma* a menudo se confunde con neumonía por *Pneumocystis* puesto que se superpone la población de pacientes y el cuadro clínico es similar (es decir, fiebre, disnea y tos improductiva que avanzan rápidamente a insuficiencia respiratoria).
- La infección congénita tiene una frecuencia de 400 a 4 000 lactantes cada año en Estados Unidos y al principio puede ser asintomática, pero más tarde se reactiva y produce un cuadro clínico definido (p. ej., coriorretinitis) décadas después.
- *Toxoplasma* causa casi 35% de los casos de coriorretinitis en Estados Unidos y Europa. Algunas manifestaciones de esta infección son visión borrosa, lesión macular con pérdida de la visión central, escotomas, fotofobia y dolor ocular. En la exploración física, se observan placas algodonosas de color blanco amarillento con bordes indefinidos de hiperemia. Las lesiones más antiguas forman placas blanquecinas con bordes definidos y manchas blancas.

Diagnóstico

El cultivo del parásito es difícil y sólo se lleva a cabo en laboratorios especializados. El principal método para el diagnóstico es la serología.

- Los resultados de IgM, IgG y la avidez de anticuerpos se combina para establecer cuando se contrajo la infección (es importante subrayar que IgM muchas veces persiste por más de un año). Estas pruebas, además de un perfil más extenso de pruebas serológicas, se llevan a cabo en el laboratorio de referencia de toxoplasma en la *Palo Alto Medical Faundation* (www.pamf.org/serology/clinicalguide.html).
- En pacientes con inmunodepresión, se puede establecer un diagnóstico presuncional con base en el cuadro clínico, el antecedente del contacto (p. ej., IgG positiva) y una valoración radiográfica. Las radiografías muestran lesiones bilaterales que se acentúan con el medio de contraste, por lo general en los ganglios basales y la unión corticomedular. Algunas veces es difícil distinguir estas lesiones de un linfoma del SNC, pero esta última consta casi siempre de una sola lesión. En algunos casos, es necesario tener una biopsia de cerebro para establecer el diagnóstico definitivo.

- La toxoplasmosis congénita se diagnostica por medio de PCR de líquido amniótico (para detectar al gen B1 del parásito) y la persistencia del anticuerpo IgG o una concentración positiva de IgM después de las primeras dos semanas de vida; es importante repetir los anticuerpos IgG cada dos meses.
- La toxoplasmosis ocular se diagnostica al detectar las lesiones típicas en la exploración oftalmológica y al mostrar una concentración positiva de IgG en el suero o los líquidos oculares.

TRATAMIENTO TOXOPLASMOSIS

- Los pacientes sin anomalías inmunitarias que sólo padecen de linfadenopatía no necesitan tratamiento a menos que los síntomas sean persistentes y pronunciados.
- Los pacientes con inmunodepresión deben recibir pirimetamina y sulfadiazina.
  - En situaciones donde son escasos los recursos, una opción eficaz es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, una tableta de doble potencia al día).
  - En pacientes que no toleran el TMP-SMX, una alternativa es la dapsona con pirimetamina o la atovacuona con o sin pirimetamina.
- La infección congénita se trata diariamente por un año con pirimetamina oral (1 mg/kg), sulfadiazina (100 mg/kg) y ácido folínico.
- La toxoplasmosis ocular se trata con pirimetamina y sulfadiazina o clindamicina durante un mes.

Quimioprofilaxia

El riesgo de padecer esta enfermedad es muy elevado entre los pacientes con sida que son seropositivos para *T. gondii* y tienen un recuento de linfocitos T CD4+ <100/μL. Estos pacientes deben recibir TMP-SMX (una tableta de doble potencia al día) como profilaxia contra la neumonía por *Pneumocystis* y la toxoplasmosis. Es posible suspender la profilaxia primaria o secundaria si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200/μL durante tres meses, después de instituido el tratamiento antirretroviral.

Medidas de protección personal

La infección por *Toxoplasma* se previene al evitar el consumo de carnes crudas y materiales contaminados con ovoquistes (p. ej., la caja de arena de los gatos).



Para una revisión más detallada, véase Reed SL, Davis CE: Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias, cap. 245e; Moore TA: Fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis, cap. 246e; White NJ, Breman JG: Paludismo, cap. 248 p. 1368; Vannier EG, Krause PJ: Babesiosis, cap. 249, p. 1384; White NJ, Breman JG: Atlas de frotis sanguíneos en paludismo y babesiosis, cap. 250e; Sundar S: Leishmaniosis, cap. 251, p. 1387; Kirchhoff LV, Rassi A Jr: Enfermedad de Chagas y tripanosomosis, cap. 252, p. 1394; y Kim K, Kasper LH: Infecciones por *Toxoplasma gondii*, cap. 253, p. 1398, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

109 Infecciones por helmintos y ectoparásitos

HELMINTOSIS

NEMATODOS

Los nematodos o gusanos redondos, que tienen mayor importancia desde el punto de vista médico se clasifican en parásitos de tejidos o parásitos intestinales.

Infecciones por nematodos hísticos

Con excepción de la triquinelosis, estas infecciones son producidas por la fase invasora de la larva que no llega a madurar en el ser humano.

Triquinelosis

Microbiología y epidemiología Hay ocho especies de *Trichinella* que causan infecciones en el ser humano; dos de ellas (*T. spiralis* y *T. pseudospiralis)* tienen una distribución mundial.

- La infección es consecutiva al consumo de carne (por lo general cerdo) que contiene larvas enquistadas de *Trichinella.*
  - Las larvas invaden la mucosa del intestino delgado.
  - Después de una semana, las hembras liberan larvas nuevas que migran hacia el músculo estriado a través de la circulación y forman quistes.
- La respuesta inmunitaria del hospedador tiene efectos mínimos sobre las larvas que habitan en el músculo.
- En Estados Unidos, se notifican cerca de 12 casos de triquinelosis cada año.

Manifestaciones clínicas La mayor parte de las infecciones leves (<10 larvas/g de músculo) es asintomática. Cuando el número de larvas es >50 larvas/g de músculo, la enfermedad puede ser letal.

- Durante la primera semana de la infección, el gran número de parásitos que invade el intestino provoca diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náusea o vómito o ambos.
- Durante la segunda semana de infección, los pacientes manifiestan síntomas secundarios a la migración de las larvas y la invasión muscular: reacciones de hipersensibilidad con fiebre e hipereosinofilia, edema periorbitario y facial y hemorragias en conjuntiva, retina y los lechos ungueales. La muerte casi siempre es resultado de una miocarditis con arritmias o insuficiencia cardiaca.
- Entre dos y tres semanas después de la infección, el enquistamiento de las larvas en el músculo provoca miositis, mialgias, edema muscular y debilidad (en especial en los músculos extraoculares, bíceps y músculos de la mandíbula, el cuello, la región lumbar y el diafragma).
- Los síntomas alcanzan su punto máximo a las tres semanas y la convalecencia es prolongada.

Diagnóstico En >90% de los pacientes ocurre eosinofilia, que alcanza su punto máximo >50% entre dos a cuatro semanas después de la infección.

- La concentración elevada de anticuerpos específicos contra los parásitos después de la tercera semana de la infección confirma el diagnóstico.
- Este último también se confirma al identificar las larvas por medio del análisis microscópico de ≥1 g de tejido muscular fresco (es decir, no un corte histopatológico habitual). Hay mayor número de larvas cerca de las inserciones tendinosas.

TRATAMIENTO TRIQUINELOSIS

- El mebendazol (200 a 400 mg c/8 h por tres días y luego 400 mg c/8 h por ocho a 14 días) o el albendazol (400 mg c/12 h por ocho a 14 días) son activos contra los parásitos en la fase intestinal; su eficacia contra las larvas enquistadas es cuestionable.

- Los glucocorticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg diariamente por cinco días) reducen en ocasiones la miositis y la miocarditis.

Prevención
La cocción del cerdo hasta que pierde su color rosado o su congelación a <15°C por tres semanas aniquilan a las larvas y evitan la infección por la mayor parte de las especies de triquinela.

Larvas migratorias viscerales y oculares
Microbiología y epidemiología El ser humano constituye un hospedador accidental de los nematodos que causan la larva migratoria visceral. La mayor parte de los casos es producido por el ascárido de canino *Toxocara canis*. La toxocariasis surge cuando el ser humano (principalmente niños preescolares) ingiere tierra contaminada con heces fecales de cachorro que contienen huevecillos contagiosos de *T. canis*. Las larvas penetran en la mucosa intestinal y se diseminan por vía hematógena hasta diversos órganos (p. ej., hígado, pulmones, SNC), lo cual origina respuestas granulomatosas eosinófilas intensas.

Manifestaciones clínicas La toxocariasis sintomática se acompaña de fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso, tos, estornudos, exantemas cutáneos, hepatoesplenomegalia y eosinofilia pronunciada (hasta de 90%). En los niños mayores y los adultos, casi siempre se acompaña de lesiones oculares que consiste en un tumor eosinófilo que simula un retinoblastoma, endoftalmitis, uveítis o coriorretinitis o ambas.

Diagnóstico Se confirma por medio de una prueba de ELISA para anticuerpos contra *Toxocara*. Es inútil examinar las heces fecales en busca de huevecillos puesto que las larvas no maduran hasta formar gusanos adultos en el ser humano.

TRATAMIENTO LARVA MIGRATORIA VISCERAL Y OCULAR

- La mayor parte de las toxocariasis es autolimitada y se cura sin tratamiento específico.
- Para los pacientes con una infección grave, los glucocorticoides reducen las complicaciones inflamatorias.
- No se ha demostrado que los antihelmínticos, incluidos mebendazol y abendazol, modifiquen la evolución de esta enfermedad.
- La lesión ocular se trata con albendazol (800 mg c/12 h) y glucocorticoides por cinco a 20 días.

Larva migratoria cutánea Esta enfermedad es producida por larvas de uncinarias, casi siempre *Ancylostoma braziliense* de perro o gato. Las larvas en la tierra contaminada penetran a través de la piel del ser humano; forman lesiones eritematosas muy pruriginosas a lo largo del trayecto de la migración larvaria y avanzan varios centímetros diariamente. La ivermectina (una sola dosis de 200 μg/kg) o albendazol (200 mg c/12 h por tres días) alivian los síntomas de esta infestación que se resuelve de forma espontánea.

Infecciones por nematodos intestinales

Los nematodos intestinales infectan a >1 000 millones de personas en todo el mundo, principalmente en las regiones con medidas de cuidados de la salud deficientes y en especial en los países en desarrollo de las regiones tropicales o subtropicales. La mayor parte de los helmintos no se multiplica por sí misma, por lo cual la enfermedad clínica (a diferencia de la infección asintomática) sólo surge al vivir un tiempo prolongado en una región endémica y es directamente proporcional a la intensidad de la infección.

Ascaridiosis
Microbiología La ascaridiosis es producida por *Ascaris lumbricoides*, que es el nematodo intestinal más grande, que alcanza una longitud de hasta 40 cm.

- El ser humano (principalmente niños pequeños) se infecta al consumir tierra contaminada con heces fecales que contienen huevecillos del gusano.

- Las larvas eclosionan en el intestino, invaden la mucosa, migran hacia los pulmones, los alvéolos y ascienden a través del árbol bronquial, son deglutidos de nuevo, maduran en el intestino delgado y producen hasta 240 000 huevecillos por día que se eliminan a través de las heces fecales.

Manifestaciones clínicas En la mayor parte de las infecciones el número de gusanos es reducido y, por tanto, es asintomática. Durante su paso por los pulmones (casi nueve a 12 días después de ingerir el huevecillo), los pacientes manifiestan tos y una molestia subesternal, en ocasiones con disnea o esputo hemático, fiebre y eosinofilia.

- Algunas veces se observa neumonitis eosinofílica (síndrome de Löffler).
- Las parasitosis con abundantes gusanos enredados provocan dolor, obstrucción de intestino delgado, perforación, vólvulo, obstrucción biliar y cólico o pancreatitis.

Datos de laboratorio Es posible observar huevecillos de áscaris (de 65 × 45 μm) en las muestras de heces fecales. Algunas veces los gusanos adultos son eliminados a través de las evacuaciones o por la boca.

TRATAMIENTO ASCARIDIOSIS

Una sola dosis de albendazol (400 mg), mebendazol (500 mg) o ivermectina (150 a 200 μg/kg) es eficaz. Estos fármacos están contraindicados en el embarazo.

Uncinariasis

Microbiología Dos especies de uncinaria, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, provocan infecciones en el ser humano. Las larvas que contaminan la tierra penetran a través de la piel, llegan hasta los pulmones a través de la circulación, invaden los alvéolos, ascienden por las vías respiratorias, son deglutidas, llegan al intestino delgado, maduran hasta formar gusanos adultos, se adhieren a la mucosa y succionan sangre (0.2 mL/día por cada *Ancylostoma* adulto) y líquido intersticial.

Manifestaciones clínicas La mayoría de las infecciones es asintomática. La infección crónica provoca deficiencia de hierro y, en las personas con desnutrición marginal, anemia progresiva e hipoproteinemia, debilidad y disnea. A veces las larvas provocan un exantema cutáneo pruriginoso ("prurito del suelo") en el sitio donde penetra a través de la piel y la formación de trayectos serpenteantes por su desplazamiento subcutáneo (similar al de la larva migratoria cutánea).

Datos de laboratorio Es posible observar huevecillos de uncinaria (de 40 por 60 μm) en las heces fecales. Algunas veces es necesario concentrar las heces fecales para diagnosticar una infección leve.

TRATAMIENTO UNCINARIASIS

- El albendazol (400 mg, una sola dosis), mebendazol (500 mg, una sola dosis) o el pamoato de pirantel (11 mg/kg/día por tres días) son eficaces. Según sea necesario, se ofrece además apoyo nutricional, sustitución de hierro y desparasitación.

Estrongiloidosis

Microbiología y epidemiología A diferencia de otros helmintos, *Strongyloides stercoralis* se multiplica en el ser humano hospedador, lo cual hace posible los ciclos constantes de autoinfección por las larvas que se producen de forma endógena.

- La infección se adquiere cuando las larvas filariformes en el suelo contaminado con heces fecales penetran a través de la piel o las mucosas.
  - Las larvas viajan a través de la circulación hasta los pulmones, penetran en los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial, son deglutidas, llegan al intestino delgado, maduran

hasta formar gusanos adultos y penetran en la mucosa de la porción proximal del intestino delgado; los huevecillos eclosionan en la mucosa intestinal.
  - Las larvas rabditiformes llegan al suelo con las heces fecales o bien forman larvas filariformes que penetran a través de la pared del colon o la piel perianal para entrar en la circulación y establecer la autoinfección constante.
- La autoinfección es contenida por factores desconocidos del sistema inmunitario del hospedador, pero cualquier alteración (p. ej., por un tratamiento con glucocorticoides) causa hiperinfección.

Manifestaciones clínicas En ausencia de complicaciones, la infección se acompaña de manifestaciones cutáneas o abdominales leves o ambas, como urticaria recurrente, *larva currens* (que es un exantema eritematoso, pruriginoso, serpiginoso y patognomónico a lo largo del trayecto del desplazamiento de las larvas, que avanzan hasta 10 cm/h), dolor abdominal, náusea, diarrea, hemorragia y pérdida de peso.

- Cuando la infección se disemina, abarca tejidos fuera del aparato digestivo y los pulmones, incluidos SNC, peritoneo, hígado y riñón.
  - La evolución clínica se complica en ocasiones con septicemia por gramnegativos, neumonía o meningitis.
  - Esta enfermedad llega a ser letal en pacientes que reciben glucocorticoides; rara vez se observa la infección diseminada en sujetos con el VIH-1.
- En la infección sin complicaciones, a menudo se observa eosinofilia fluctuante, que es rara en los casos diseminados.

Diagnóstico En una sola muestra de heces fecales, se observan las larvas rabditiformes (de casi 250 μm de longitud) en 33% de los casos sin complicaciones. Cuando el coproparasitoscópico es negativo en varias ocasiones, se obtiene una muestra del contenido duodenoyeyunal.

- También es posible identificar anticuerpos con ELISA.
- En casos de infección diseminada, las larvas filariformes se observan en las heces fecales o en los sitios de desplazamiento larvario (p. ej., esputo, líquido de lavado bronqueoalveolar, líquido de drenaje quirúrgico).

TRATAMIENTO ESTRONGILOIDOSIS

- La ivermectina (200 μg/kg/día por dos días) es más eficaz que el albendazol (400 mg/día por tres días). Es importante tratar a los pacientes asintomáticos por la posibilidad de una hiperinfección ulterior letal.
- La infección diseminada se trata con ivermectina por ≥5 a 7 días (o hasta erradicar los parásitos.
- En hospedadores con inmunodepresión, el ciclo de ivermectina debe repetirse dos semanas después del tratamiento inicial.

Enterobiasis

Microbiología y epidemiología La enterobiasis (oxiuriosis) es causada por *Enterobius vermicularis* y afecta a casi 40 millones de personas en Estados Unidos (principalmente niños).
- El gusano hembra grávida emigra por las noches desde el ciego hasta la región perineal y pone cerca de 2 000 huevecillos inmaduros que se vuelven contagiosos en cuestión de horas.
- La autoinfección y la transmisión de persona a persona es resultado del rascado perianal que transporta a los huevecillos contagiosos a la boca.

Manifestaciones clínicas El síntoma principal es el prurito perianal, que a menudo es peor por la noche. Rara vez se observa eosinofilia.

Diagnóstico Los huevecillos (que miden 55 por 25 μm) y son planos en un lado) se detectan por medio del análisis microscópico de una cinta adhesiva de celulosa que se aplica sobre la región perianal en la mañana.

TRATAMIENTO ENTEROBIASIS

- Se administra una dosis de mebendazol (100 mg) o albendazol (400 mg) repitiéndolo después de dos semanas. Es importante administrar el tratamiento a los demás miembros de la familia para evitar los reservorios de una reinfección potencial.

Filariosis y otras infecciones similares

Las filarias, que infectan a >170 millones de personas en el mundo, son nematodos que habitan en el tejido subcutáneo y los linfáticos. Por lo general, la infección se establece sólo después del contacto repetido y prolongado con las larvas contagiosas. Sin embargo, la filariosis suele ser más intensa y aguda cuando se trata del primer contacto que en las personas que habitan en áreas endémicas.

- Las filarias tienen un ciclo de vida complejo que comprende fases de larvas contagiosas transportadas por insectos y gusanos adultos que habitan en el ser humano.
  - La progenie de los adultos consta de microfilarias (que miden 200 a 250 μm de longitud, 5 a 7 μm de espesor) que circulan en la sangre o se desplazan a través de la piel.
  - Las microfilarias son ingeridas por el vector artrópodo y forman en una o dos semanas nuevas larvas contagiosas.
- El endosimbionte similar a *Rickettsia*, *Wolbachia*, se encuentra en todos los estadios de *Brugia, Wuchereria, Mansonella* y *Onchocerca* y se ha convertido en un objetivo para la quimioterapia contra la filaria.

Filariosis linfática

Microbiología La filariosis linfática es causada por *Wuchereria bancrofti* (con mayor frecuencia), *Brugia malayi* o *B. timori*, que habitan en los conductos o los ganglios linfáticos y que provocan lesión inflamatoria de los mismos.

Manifestaciones clínicas Los cuadros clínicos principales son microfilaremia subclínica, hidrocele, adenolinfangitis aguda (ADL) y linfopatía crónica.

- La ADL se acompaña de fiebre elevada, inflamación de ganglios linfáticos y edema local transitorio. En la filariosis tanto bancroftiana como brugiana, se observa lesión de las extremidades tanto superiores como inferiores, pero *W. bancrofti* afecta casi exclusivamente a los linfáticos genitales.
- Algunas veces la ADL avanza degenerando en una obstrucción linfática más crónica y elefantiasis con edema indurado, engrosamiento de los tejidos subcutáneos e hiperqueratosis. La superinfección constituye un problema.

Diagnóstico Es difícil detectar al parásito, pero se pueden observar microfilarias en la sangre periférica, líquido de un hidrocele y ocasionalmente en otros líquidos corporales.

- La hora en que se obtiene la sangre es fundamental y depende de la periodicidad de las microfilarias en la región endémica correspondiente (principalmente nocturna en muchas regiones).
- Hay dos análisis para detectar los antígenos circulantes de *W. bancrofti* y ya se diseñó una PCR para detectar DNA de *W. bancrofti* y *B. malayi* en la sangre.
- La ecografía de alta frecuencia (con técnicas de Doppler) del escroto o la mama femenina permite identificar a los gusanos adultos móviles.
- La presencia de anticuerpos antifilaria apoya el diagnóstico, pero las reacciones cruzadas con otras helmintosis dificulta la interpretación de este dato.

TRATAMIENTO FILARIOSIS LINFÁTICA

- Los pacientes con filariosis linfática activa (definida por microfilaremia, antígenos positivos o gusanos adultos en la ecografía) se tratan con dietilcarbamazina (DEC; 6 mg/kg/día por 12 días) que tiene propiedades macrofilaricidas y microfilaricidas. Regímenes macrofilaricidas

eficaces alternativos incluyen albendazol (400 mg c/12 h por 21 días), albendazol y DEC administrados ambos por siete días en forma diaria, doxiciclina (100 mg c/12 h por cuatro a seis semanas) y la adición de DEC en un ciclo terapéutico de tres semanas con doxiciclina.

- Una sola dosis de albendazol (400 mg) combinada con DEC (6 mg/kg) o ivermectina (200 μg/kg) tiene actividad microfilaricida y se utiliza en las campañas para erradicar la filariosis linfática.
- En los pacientes con filariosis linfática crónica, los regímenes terapéuticos se concentran en la higiene, la profilaxia de infecciones bacterianas secundarias y fisioterapia. La farmacoterapia se reserva para individuos con datos de infección activa, aunque un ciclo de seis semanas con doxiciclina mejora linfedema por filarias sin importar la actividad de la enfermedad.

Oncocercosis

Microbiología y epidemiología La oncocercosis ("ceguera del río") es producida por *Onchocerca volvulus*, que infecta a 37 millones de personas en el mundo y se transmite por la picadura de una mosca negra infectada que habita cerca de los ríos y riachuelos donde el agua circula lentamente.

- Las larvas depositadas por la mosca forman gusanos adultos (las hembras y los machos miden entre 40 a 60 cm y casi 3 a 6 cm de longitud, respectivamente, que se encuentran en los nódulos subcutáneos (*oncocercomas*). Entre siete meses y tres años después de la infección, la hembra grávida libera microfilarias que migran fuera de los nódulos y se concentran en la dermis.
- A diferencia de la filariosis linfática, la oncocercosis se caracteriza por inducción de inflamación gracias a la microfiliaria.

Manifestaciones clínicas Por lo general, la oncocercosis se acompaña de manifestaciones dermatológicas (exantema cutáneo papular intensamente pruriginoso u oncocercomas duros no dolorosos), pero la complicación más grave en los pacientes con una infección moderada o abundante es la ceguera.

- Uno de los primeros datos oculares es la conjuntivitis con fotofobia.
- Las complicaciones oculares más graves son queratitis esclerosante (que es la causa principal de ceguera por oncocercosis en África, con una frecuencia de 1 a 5% de los pacientes), uveítis anterior, iridociclitis y glaucoma secundario por deformidades pupilares.

Diagnóstico El diagnóstico definitivo se basa en la observación del gusano adulto en un nódulo extirpado o de microfilarias en un fragmento de piel.

- En algunos laboratorios de referencia, se cuenta con análisis de anticuerpos específicos y PCR para detectar DNA de oncocerca.
- Es frecuente encontrar eosinofilia y concentración sérica elevada de IgE, pero estos datos son inespecíficos.

TRATAMIENTO ONCOCERCOSIS

- El tratamiento principal es la administración de ivermectina (dosis única de 150 μg/kg) cada año o cada seis meses y es microfilaricida.
  - En las regiones de África, donde *O. volvulus* es coendémica con *Loa loa,* está contraindicada la ivermectina por el riesgo de una encefalopatía grave después del tratamiento.
  - La doxiciclina por seis semanas es macrofilaristática puesto que esteriliza al gusano hembra adulto durante periodos prolongados y además aniquila al endosimbionte *Wolbachia.*
- Los nódulos de la cabeza se extirpan para evitar infecciones oculares.

TREMATODOS

- Los trematodos o gusanos planos, se clasifican según los tejidos que invaden las duelas adultas: sangre, árbol biliar, intestinos y pulmones.

- El ciclo de vida incluye un hospedador mamífero definitivo (p. ej., el ser humano), donde los gusanos adultos producen huevecillos a través de reproducción sexual y un hospedador intermedio (p. ej., caracoles) donde los miracidios se reproducen de manera asexuada para formar cercarias. Los gusanos no se multiplican en su hospedador definitivo.
- La infección en el ser humano es resultado de penetración directa de la piel íntegra o de ingestión.
- Las infecciones por trematodos que migran por los tejidos del hospedador o viven en éstos, se acompañan de eosinofilia moderada o pronunciada en la sangre periférica.

Esquistosomosis

Microbiología y epidemiología Se conocen cinco especies que causan esquistosomosis en el ser humano: las especies intestinales *Schistosoma mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum* y la especie urinaria *S. haematobium.*

- Una vez que la cercaria infectante penetra en la piel íntegra, madura hasta formar un gusano adulto y se desplaza a través de los vasos venosos o linfáticos hasta llegar a los pulmones y finalmente el parénquima hepático. Los gusanos maduros desde el punto de vista sexual emigran hasta las venas de la vejiga y los uréteres (*S. haematobium*) o el epiplón (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. intercalatum*) y depositan huevecillos.
  - Algunos huevecillos maduros son expulsados hacia la luz intestinal o urinaria, a partir de la cual se eliminan a través de la orina y finalmente llegan al agua, perpetuando así el ciclo de vida.
  - La persistencia de huevecillos en los tejidos provoca una respuesta granulomatosa y fibrosis en el hospedador.
- Estas duelas sanguíneas infectan a 200 a 300 millones de personas en Sudamérica y el Caribe, África, Medio Oriente y sureste de Asia.

Manifestaciones clínicas Hay tres fases de la esquistosomosis que varían según la especie, la intensidad de la infección y ciertos factores del hospedador (p. ej., edad, genética).

- La *invasión por cercarias,* por lo general por *S. mansoni* y *S. japonicum*, genera un exantema cutáneo maculopapular pruriginoso ("prurito del nadador") entre dos y tres días despúés.
- La esquistosomosis aguda (fiebre de Katayama) se manifiesta entre cuatro y ocho semanas después de la invasión cutánea como si fuera una enfermedad del suero caracterizada por fiebre, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y eosinofilia significativa.
- La *esquistosomosis crónica* produce manifestaciones que dependen principalmente de la especie de esquistosoma.
  - Las especies intestinales generan dolor abdominal tipo cólico, diarrea hemática, anemia, hepatoesplenomegalia, hipertensión porta y várices esofágicas con hemorragia.
  - Las especies urinarias producen disuria, frecuencia urinaria aumentada, hematuria, obstrucción con hidroureter e hidronefrosis, fibrosis vesical, granulomas y formación tardía de carcinoma escamoso de vejiga.
  - Neumopatía (p. ej., endarteritis obliterante, hipertensión pulmonar o cardiopatía pulmonar) y lesión del SNC (p. ej., epilepsia jacksoniana, mielitis transversa) por granulomas y fibrosis.

Diagnóstico Se basa en los antecedentes geográficos, cuadro clínico y presencia de huevecillos de esquistosomas en las heces fecales.
- Algunas veces se obtienen resultados positivos en los análisis serológicos para anticuerpos antiesquistosomas (disponibles a través de los CDC en Estados Unidos), antes de observar los huevecillos en las heces fecales.
- También es posible diagnosticar la infección al examinar una muestra de tejido, por lo general de una biopsia rectal.

TRATAMIENTO ESQUISTOSOMOSIS

- El tratamiento contra los esquistosomas carece de efectos sobre los gusanos maduros, por lo cual al principio se utilizan medidas paliativas y se considera la posibilidad de administrar glucocorticoides para la esquistosomosis aguda.

- Una vez que se resuelve la fase aguda y crítica, un solo día de tratamiento con prazicuantel (20 mg/kg c/12 h para infecciones por *S. mansoni, S. intercalatum* y *S. haematobium*; 20 mg/kg c/8 h para *S. japonicum* y *S. mekongi*) causa curación parasitológica en casi 85% de los casos y reduce el recuento de huevecillos >90%.
- Las manifestaciones tardías establecidas, como la fibrosis, no mejoran con el tratamiento.

Profilaxia Las personas que viajan a las regiones endémicas deben evitar el contacto con los cuerpos de agua dulce.

Duela hepática (biliar)

- La clonorquiosis (por *Clonorchis sinensis*) y la opistorquiosis (por *Opisthorchis viverrini* y *O. felineus*) se observan en el sureste de Asia y el este de Europa.
  - La infección se adquiere al consumir pescado crudo contaminado que habita en aguas dulces; las larvas viajan a través del ámpula de Vater y maduran en los canalículos biliares.
  - La mayoría de los individuos infectados permanece asintomática; la infección crónica o repetida provoca colangitis, colangiohepatitis y obstrucción biliar, además de que se vincula con colangiocarcinoma.
  - El tratamiento de la infección aguda consta de prazicuantel (25 mg/kg c/8 h por dos o tres días).
- La fascioliosis (por *Fasciola hepática* y *F. gigantica*) es endémica en países donde se crían ovejas y tiene una prevalencia mundial de 17 millones de casos.
  - La infección se adquiere al ingerir plantas acuáticas contaminadas (p. ej., berros).
  - El cuadro agudo se manifiesta una a dos semanas después de la infección y se caracteriza por fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, hepatomegalia y eosinofilia. La infección crónica rara vez se acompaña de obstrucción biliar y cirrosis biliar.
  - Para el tratamiento se administra tricalbendazol en una sola dosis de 10 mg/kg.
- El coproparasitoscópico permite diagnosticar la infección por duelas hepáticas al observar huevecillos y parásitos. Las pruebas serológicas son de utilidad, en particular en pacientes con infecciones leves.

Fasciola pulmonar

- La infección por *Paragonimus* se adquiere al consumir cangrejo de río y cigala.
- La infección aguda se acompaña de hemorragia pulmonar, necrosis y formación de quistes además de infiltrados eosinófilos parenquimatosos. Cuando la infección es abundante, provoca tos productiva con esputo pardo o sanguinolento además de eosinofilia en sangre periférica.
  - En los casos crónicos, predominan la bronquitis y las bronquiectasias.
  - Algunas veces infecta al SNC y surgen convulsiones.
- El diagnóstico se establece al hallar huevecillos y parásitos en esputo o heces fecales; la serología también es útil.
- El tratamiento recomendado es prazicuantel (25 mg/kg c/8 h por dos días).

CESTODOS

Los cestodos o gusanos planos son segmentados que se clasifican en dos grupos, dependiendo del carácter definitivo o intermediario del ser humano. El gusano se adhiere a la mucosa intestinal a través de ventosas o ganchos situados en el escólex. Detrás del escólex se forman proglótides (segmentos) que constituyen la mayor parte del gusano.

Teniasis saginata y teniasis asiática

Microbiología El ser humano es el hospedador definitivo de *Taenia saginata*, la tenia de res y de *T. asiática*, tenia de porcino, que habita en la parte superior del yeyuno. Los huevecillos son excretados en las heces fecales y los ingiere el ganado y otros herbívoros (*T. saginata*) o cerdos (*T.*

asiática); las larvas se enquistan (cisticerco) en el músculo estriado de estos animales. Cuando el ser humano ingiere carne cruda, los cisticercos maduran y se forman los gusanos adultos aproximadamente en dos meses.

Manifestaciones clínicas El paciente advierte la infección cuando observa la presencia de proglótidos móviles en sus heces fecales. Algunos perciben molestias perianales, dolor abdominal leve, náusea, cambios en el apetito, debilidad y pérdida de peso.

Diagnóstico Se establece al identificar huevecillos o proglótidos; algunas veces se observan huevecillos en la región perianal con el método de la cinta adhesiva (al igual que en la oxiuriosis). Muchas veces se acompaña de eosinofilia y elevación de IgE.

TRATAMIENTO TENIASIS SAGINATA Y TENIASIS ASIÁTICA

Se administra prazicuantel en una sola dosis de 10 mg/kg.

Teniasis solium y cisticercosis

Microbiología y patogenia Los seres humanos son los hospedadores definitivos y los cerdos los hospedadores intermediarios de *T. solium,* que es la solitaria del cerdo.

- Esta enfermedad tiene dos variedades, que dependen de la forma en que se consume el parásito.
  - Cuando se ingiere carne de cerdo cruda que contiene cisticercos, se forman solitarias en el intestino y la enfermedad es similar a la teniasis saginata.
  - Cuando el ser humano ingiere huevecillos de *T. solium* (p. ej., al tener contacto cercano con un portador de tenia o por autoinfección), padece cisticercosis puesto que las larvas penetran a través de la pared intestinal y emigran hacia diversos tejidos.

Manifestaciones clínicas Las infecciones intestinales por lo general son asintomáticas con excepción de la salida de proglótidos con las heces fecales. La presentación de la cisticercosis depende del número y la localización de los cisticercos, además del grado de la respuesta inflamatoria y cicatrización que los acompaña.

- Puede haber cisticercos en cualquier parte del cuerpo, pero por lo general se detectan en cerebro, músculo estriado, tejido subcutáneo u ojos.
- Las manifestaciones neurológicas son las más frecuentes que comprenden convulsiones (por inflamación del tejido que rodea al cisticerco en el cerebro), hidrocefalia (por obstrucción de la circulación del LCR a causa de los cisticercos y la inflamación concomitante o por aracnoiditis) y signos de hipertensión intracraneal (p. ej., cefalea, náusea, vómito, cambios visuales).

Diagnóstico La infección intestinal se diagnostica al detectar huevecillos o proglótidos en las heces fecales. En una conferencia de consenso, se establecieron los criterios para diagnosticar cisticercosis (cuadro 109-1). Los datos en las neuroimágenes incluyen lesiones quísticas con o sin medio de contraste, una o más calcificaciones nodulares o lesiones focales resaltadas con el medio de contraste.

TRATAMIENTO TENIASIS SOLIUM Y CISTICERCOSIS

- Las infecciones intestinales responden a una sola dosis de prazicuantel (10 mg/kg), pero en el caso de cisticercosis críptica, este tratamiento en ocasiones causa una respuesta inflamatoria en el SNC.
- La neurocisticercosis se trata con albendazol (15 mg/kg/día por ocho a 28 días) o prazicuantel (50 a 100 mg/kg/día divididos en tres dosis por 15 a 30 días). En pacientes con múltiples lesiones puede ser más eficaz una combinación de albendazol y prazicuantel (50 mg/kg en tres dosis divididas por día).
  - En vista del potencial de una respuesta inflamatoria al tratamiento, los pacientes se vigilan de forma escrupulosa y se administran dosis elevadas de corticosteroides.

CUADRO 109-1 Criterios diagnósticos de la cisticercosis humana[a]

1. Criterios absolutos
   a. Demostrar la presencia de cisticercos por medio del análisis histológico o microscópico del material obtenido para biopsia
   b. Observación del parásito por medio del examen de fondo de ojo
   c. Estudio neurorradiográfico que demuestre lesiones quísticas que contienen el escólex característico
2. Criterios mayores
   a. Lesiones neurorradiográficas que sugieran neurocisticercosis
   b. Demostración de anticuerpos contra cisticerco en el suero por medio de mancha de enzimoinmunoelectrotransferencia
   c. Curación espontánea de las lesiones quísticas intracraneales o después del tratamiento con albendazol o prazicuantel solo
3. Criterios menores
   a. Lesiones compatibles con neurocisticercosis detectadas en los estudios de neuroimágenes
   b. Manifestaciones clínicas que indican neurocisticercosis.
   c. Demostración de anticuerpos contra cisticercos o antígeno de cisticerco en el LCR por medio de ELISA
   d. Evidencia de cisticercosis fuera del SNC (p. ej., calcificaciones en los tejidos blandos con forma de puro)
4. Criterios epidemiológicos
   a. Residencia en una región endémica para cisticercosis
   b. Viajes frecuentes a una región endémica de cisticercosis
   c. Contacto casero con una persona infectada con *Taenia solium*

[a] El diagnóstico se confirma cuando se cumple un solo criterio absoluto o una combinación de dos criterios mayores, un criterio menor y un criterio epidemiológico. El diagnóstico es probable cuando se satisface: 1) un criterio mayor y dos criterios menores; 2) un criterio mayor, un criterio menor y un criterio epidemiológico o 3) tres criterios menores y un criterio epidemiológico.
Fuente: modificado de Del Brutto OH *et al.*: Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 57:177, 2001.

– Los glucocorticoides inducen el metabolismo del prazicuantel, por lo cual se debe administrar cimetidina de manera simultánea para inhibir este efecto.
– Algunas medidas paliativas incluyen administración de antiepilépticos y tratamiento de la hidrocefalia conforme esté indicado.

Equinococosis

Microbiología y epidemiología Los seres humanos son los hospedadores intermediarios de las larvas de *Echinococcus* y adquiere esta infestación al consumir huevecillos que se diseminan por medio de las heces fecales de canino (para *E. granulosus*).

- Después de la ingestión, los embriones salen de los huevecillos, penetran a través de la mucosa intestinal, llegan a la circulación porta y son llevados a diversos órganos, pero en particular al hígado y los pulmones. Las larvas forman hidátides uniloculares llenas de líquido, dentro de las cuales se forman quistes hijos, además de estructuras quísticas germinativas (*cápsulas de arenillas*). Los quistes crecen a lo largo de varios años.

- La equinococosis es prevalente en todos los continentes, en particular en regiones donde el ganado crece en asociación con cánidos.
- *E. multilocularis* se encuentra en las regiones árticas o subárticas y es similar, pero los hospedadores definitivos son caninos salvajes (p. ej., zorros) y los roedores son los hospedadores intermediarios. El parásito es multiloculado y las vesículas invaden de forma progresiva los tejidos del hospedador.

Manifestaciones clínicas Los quistes crecientes ejercen los efectos de lesiones ocupativas, lo cual origina síntomas en el órgano afectado (por lo general, hígado y pulmón); el hígado participa en 66% de las infecciones por *E. granulosus* y casi 100% de las infestaciones por *E. multilocularis*.

- Los pacientes con enfermedad hepática casi siempre manifiestan dolor abdominal o un tumor palpable en el cuadrante superior derecho. La compresión de los conductos biliares simula un padecimiento biliar y la rotura o fuga de un quiste hidatídico provoca fiebre, prurito, urticaria, eosinofilia o anafilaxia.
- Los quistes pulmonares muchas veces se rompen hacia el árbol bronquial o la cavidad peritoneal, causando tos, flemas saladas, dolor torácico o hemoptisis.
- La rotura de los quistes tiene como resultado su diseminación multifocal.
- La enfermedad por *E. multilocularis* se manifiesta en forma de tumor hepático con destrucción hepática y extensión hacia los órganos adyacentes (p. ej., pulmones, riñones) o a distancia (p. ej., cerebro, bazo).

Diagnóstico Las imágenes radiográficas son importantes para detectar y valorar los quistes del equinococo.

- Los quistes hijos dentro de un quiste más grande son patognomónicos de *E. granulosus*. Los cascarones o las calcificaciones murales en la CT también indican la presencia de *E. granulosus*.
- Las pruebas serológicas tienen resultados positivos en casi 90% de los pacientes con infección hepática, pero son negativas hasta en 50% de los pacientes con quistes pulmonares.
- No se intenta aspirar los quistes, puesto que la filtración de líquido provoca diseminación o reacciones anafilácticas.

TRATAMIENTO EQUINOCOCOSIS

- El tratamiento depende del tamaño, la ubicación y las manifestaciones de los quistes y de la salud general del paciente. Se recomienda estadificar por medio de ecografía en el caso de la infección por *E. granulosus*.
- Para algunas lesiones no complicadas, se recomienda PAIR (aspiración percutánea, infusión de escolicidas [95% etanol o solución salina hipertónica] y reaspiración).
  - Para la profilaxia de la equinococosis peritoneal secundaria por filtración accidental de líquido durante este tratamiento, se administra albendazol (7.5 mg/kg c/12 h por cuatro días antes del procedimiento y por lo menos cuatro semanas después).
  - La PAIR está contraindicada en caso de quistes superficiales, quistes múltiples con tabicaciones internas gruesas y quistes que se comunican con el árbol biliar.
- El tratamiento de elección para los quistes complicados por *E. granulosus* es la resección quirúrgica.
  - También se debe administrar albendazol profiláctico como ya se describió. El prazicuantel (50 mg/kg/día por dos semanas) acelera la muerte de los protoexcólices.
  - El tratamiento médico con albendazol por 12 semanas a seis meses cura casi 30% de los casos y mejora a otro 50%.
- La infección por *E. multilocularis* se trata por medio de intervención quirúrgica y se administra albendazol por lo menos por dos años después. Cuando la intervención quirúrgica no es curativa, el albendazol se prolonga por tiempo indefinido.

Difilobotriosis

Diphyllobothrium latum es la solitaria más larga (hasta 25 m) que se adhiere a la mucosa ileal y, en ocasiones, a la yeyunal. El ser humano se infecta al ingerir pescado infectado crudo o ahumado.

Rara vez provoca síntomas y por lo general éstos son leves pero la infección, principalmente en Escandinavia, provoca deficiencia de vitamina B_{12} puesto que la tenia absorbe grandes cantidades de esta vitamina e interfiere con su absorción ileal. Hasta 2% de los pacientes infectados, principalmente los ancianos, padece anemia megaloblástica similar a la anemia perniciosa y algunas veces los enfermos sufren de secuelas neurológicas por deficiencia de vitamina B_{12}. El diagnóstico se establece al detectar los huevecillos en las heces fecales. El prazicuantel (5 a 10 mg/kg en una sola ocasión) es muy eficaz.

ECTOPARÁSITOS

Los ectoparásitos son artrópodos o helmintos que infestan la piel de otros animales, de quienes obtienen sustento y refugio. Estos microorganismos infligen un daño directo, despiertan hipersensibilidad o inoculan toxinas o sustancias patógenas.

Escabiosis

Etiología y epidemiología La escabiosis es producida por el ácaro *Sarcoptes scabiei* e infesta a casi 300 millones de personas en todo el mundo.

- La hembra fertilizada excava un túnel debajo del estrato córneo, deposita sus huevecillos que maduran en dos semanas y emergen como adultos para invadir de nuevo al mismo hospedador o a otro.
- La transmisión de la escabiosis se facilita por el contacto íntimo con una persona infestada y por el hacinamiento, la falta de higiene o el contacto con varias parejas sexuales.

Manifestaciones clínicas El prurito, consecutivo a una reacción de sensibilización contra las heces fecales del ácaro, es más intenso durante la noche y después de un baño caliente. Los túneles son líneas onduladas oscuras (≤15 mm de longitud) y la mayor parte de las lesiones se ubica entre los dedos o en la cara volar de las muñecas, los codos y el pene. La escabiosis noruega o encostrada (hiperinfestación con miles de ácaros) está vinculada con el uso de glucocorticoides y enfermedades que causan inmunodeficiencia.

Diagnóstico El raspado de los túneles sin techo revela al ácaro, sus huevecillos o la materia fecal.

TRATAMIENTO ESCABIOSIS

- La crema de permetrina (5%) se aplica en forma de una capa delgada detrás de las orejas y desde el cuello hacia abajo después de bañarse y se retira 8 h después con agua y jabón. También es eficaz una dosis de ivermectina (200 μg/kg) pero no ha sido aprobada en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la escabiosis.
- Para la escabiosis costrosa, en primer lugar se aplica un queratolítico (p. ej., ácido salicílico al 6%) y luego un escabicida en el cuero cabelludo, la cara y los pabellones auriculares, además del resto del cuerpo. En estos pacientes, a menudo se necesitan dos dosis de ivermectina separadas por un intervalo de una a dos semanas.
- El prurito y la hipersensibilidad persisten durante varias semanas o meses en la escabiosis y se tratan con medidas paliativas. Las sábanas y la ropa se lavan en agua caliente y se secan con secadora y los contactos cercanos (no obstante los síntomas) se tratan para prevenir las reinfestaciones.
- La escabiosis se vuelve no transmisible después de un día de tratamiento eficaz.

Pediculosis

Etiología y epidemiología Las ninfas y los adultos de los piojos que infestan al ser humano (*Pediculus capitis* [piojo de la cabeza], *P. humanus* [piojo del cuerpo] y *Pthirus pubis* [piojo del pubis]) se alimentan por lo menos una vez al día e ingieren sangre humana exclusivamente. La saliva de los piojos provoca un exantema cutáneo irritante en las personas sensibilizadas. Los huevecillos se fijan firmemente al pelo o la ropa y los huevecillos vacíos (liendres) permanecen fijos durante varios meses después de eclosionar. Los pijos por lo general se transmiten de persona a persona.

Los piojos de la cabeza se transmiten entre los niños escolares y los del cuerpo entre las víctimas de desastres e indigentes; los piojos púbicos casi siempre se contagian por vía sexual. El piojo del cuerpo es un vector para la transmisión de diversas enfermedades, como tifus transmitido por piojos, fiebre recurrente y fiebre quintana.

Diagnóstico Éste se sospecha al identificar liendres, pero una manera de confirmarlo es demostrar la presencia de un piojo vivo.

TRATAMIENTO PEDICULOSIS

- Cuando se detectan piojos vivos, por lo general basta con el tratamiento con permetrina al 1% (dos aplicaciones de 10 min a intervalos de 10 días). Cuando este régimen fracasa, está indicado aplicar malation al 5% por ≤12 h. La infestación palpebral se trata con vaselina por tres a cuatro días.
- Los piojos del cuerpo por lo general se eliminan al bañarse y cambiar la ropa por otra limpia.
  - En los pacientes hirsutos, algunas veces es necesario aplicar el pediculicida desde la cabeza hasta los pies para eliminar los piojos del cuerpo.
  - La ropa y las sábanas se despiojan al introducirlas a una secadora caliente durante 30 min o al plancharlas con calor.

Miasis

En esta infestación, los gusanos invaden el tejido vivo o necrótico o las cavidades del cuerpo y provocan síndromes clínicos que varían según la especie de mosca. Algunas moscas son atraídas por la sangre y el pus y las larvas recién eclosionadas penetran en las heridas o la piel enferma. El tratamiento consiste en eliminar el gusano y desbridar el tejido.

Infestaciones por sanguijuelas

Las sanguijuelas terapéuticas reducen la congestión venosa en los colgajos quirúrgicos o las partes del cuerpo reimplantadas. Algunas veces los pacientes manifiestan septicemia por *Aeromonas hydrophila*, que coloniza las fauces de las sanguijuelas disponibles en el comercio.



Para una revisión más detallada, véase Reed SL, Davis CE: Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias, cap. 245e; Moore TA: Farmacología utilizada para el tratamiento de infecciones parasitarias, cap. 246e; Weller PF: *Trichinella* y otros nematodos hísticos, cap. 256, p. 1410; Weller PF, Nutman TB: Nematodos intestinales, cap. 257, p. 1413; Nutman TB, Weller PF: Filariosis e infecciones relacionadas, cap. 258, p. 1417; King CH, Mahmoud AAF: Esquistosomosis y otras enfermedades causadas por trematodos, cap. 259, p. 1423; White AC Jr, Weller PF: Infecciones por cestodos, cap. 260, p. 1430; y Pollack RJ, Norton SA: Infestaciones por ectoparásitos, mordeduras y picaduras de artrópodos, cap. 475, p. 2744, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

110 Exploración física del corazón

La exploración física del paciente con sospecha de una cardiopatía incluye los signos vitales (frecuencia respiratoria, pulso, presión arterial) y coloración de piel (p. ej., cianosis, palidez), la presencia de dedos en palillo de tambor, edema, evidencias de hipoperfusión (piel fría y diaforética) y cambios hipertensivos en el fondo de ojo. En la exploración del abdomen se buscan datos de hepatomegalia, ascitis o un aneurisma aórtico abdominal. Cuando el índice brazo-tobillo (presión sistólica del tobillo dividida entre la presión sistólica del brazo) es <0.9 significa que hay obstrucción arterial de la extremidad inferior. Algunos datos importantes en la exploración cardiovascular son los siguientes:

PULSO CAROTÍDEO (FIG. 110-1)

- *Pulso pequeño:* la amplitud del pulso está disminuida por reducción del volumen sistólico (hipovolemia, insuficiencia ventricular izquierda, estenosis aórtica o mitral [MS]).
- *Pulso lento:* trazo ascendente tardío (estenosis aórtica).
- *Pulso saltón* (*hipercinético*): circulación hipercinética, insuficiencia aórtica, persistencia del conducto arterioso, vasodilatación pronunciada.
- *Pulso en mitra:* pulsación sistólica doble (insuficiencia aórtica, miocardiopatía hipertrófica).
- *Pulso alternante:* alternancia regular en la amplitud del pulso (disfunción pronunciada del ventrículo izquierdo).
- *Pulso paradójico:* descenso inspiratorio exagerado (>10 mmHg) en la presión sistólica (taponamiento pericárdico, neumopatía obstructiva pronunciada).

PULSO YUGULAR (JVP)

Las venas yugulares se distienden en la insuficiencia cardiaca derecha, pericarditis constrictiva, taponamiento pericárdico y obstrucción de la vena cava superior. De manera normal, el pulso yugular desciende con la inspiración pero en la pericarditis constrictiva se eleva (signo de Kussmaul). Las anomalías en la exploración física comprenden:

- *Onda "a" grande:* estenosis tricuspídea (TS), estenosis pulmonar (PS), disociación auriculoventricular (la aurícula derecha se contrae contra una válvula tricúspide cerrada).
- *Onda "v" grande:* insuficiencia tricuspídea, comunicación interauricular.
- *Descenso "y" pronunciado:* pericarditis constrictiva.
- *Descenso "y" lento:* estenosis tricuspídea.

PALPACIÓN PRECORDIAL

El impulso cardiaco apical, por lo general se ubica en el quinto espacio intercostal y la línea media clavicular. Algunas anomalías son:

- *Impulso apical enérgico:* hipertrofia ventricular izquierda.
- *Desplazamiento lateral e inferior del impulso apical:* dilatación ventricular izquierda.
- *Impulso presistólico prominente:* hipertensión, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica.
- *Impulso apical sistólico doble:* miocardiopatía hipertrófica.
- *"Levantamiento" sostenido en la parte inferior del borde esternal izquierdo:* hipertrofia ventricular derecha.
- *Impulso discinético (abultamiento hacia el exterior):* aneurisma ventricular, gran área discinética después de un infarto del miocardio, miocardiopatía.

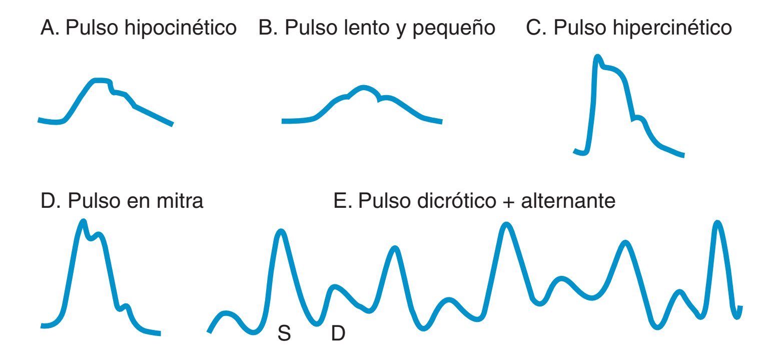


FIGURA 110-1 Patrones del pulso carotídeo.

AUSCULTACIÓN

RUIDOS CARDIACOS (FIG. 110-2)

S_1

Intenso: estenosis mitral (MS), intervalo PR corto, corazón hipercinético, pared torácica delgada.

Débil: intervalo PR largo, insuficiencia cardiaca, insuficiencia mitral, pared torácica gruesa, enfisema pulmonar.

S_2

De modo normal, A_2 precede a P_2 y el desdoblamiento aumenta con la inspiración; algunas anomalías incluyen:

- Desdoblamiento *amplio:* bloqueo de rama derecha del haz de His, estenosis pulmonar, insuficiencia mitral.
- Desdoblamiento *fijo* (sin cambios durante la respiración): comunicación interauricular.
- Desdoblamiento *corto:* hipertensión pulmonar.
- Desdoblamiento *paradójico* (el desdoblamiento disminuye con la inspiración): estenosis aórtica, bloqueo de rama izquierda del haz de His, insuficiencia cardiaca congestiva.
- A_2 *intenso:* hipertensión sistémica.
- A_2 *suave:* estenosis aórtica (AS).
- P_2 *intenso:* hipertensión arterial pulmonar.
- P_2 *suave:* estenosis pulmonar (PS).

S_3

Es un ruido de tono bajo que se escucha mejor con la campana del estetoscopio en la punta (ápex) después de S_2; es normal en niños; después de 30 a 35 años de edad, indica insuficiencia del ventrículo izquierdo o sobrecarga de volumen.

S_4

Es un ruido de tono bajo que se escucha mejor con la campana en la punta y precede a S_1; refleja la contracción de las aurículas contra un ventrículo poco elástico; se ausculta en estenosis aórtica, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica y coronariopatía (CAD).

Chasquido de abertura (OS)

Es un ruido de tono alto; comienza después de S_2 (entre 0.06 y 0.12 s más tarde), se escucha a lo largo del borde esternal izquierdo y la punta en caso de MS, más corto es el intervalo entre S_2 y el chasquido de abertura.

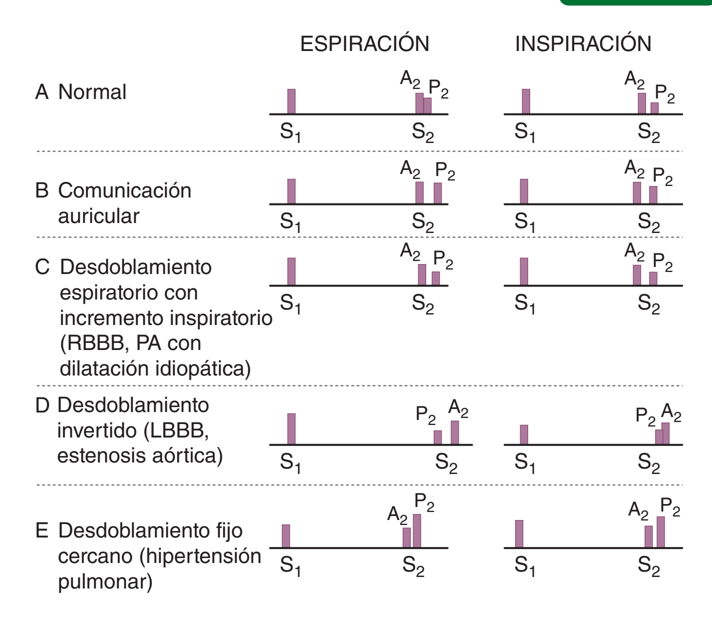


FIGURA 110-2 Ruidos cardiacos. **A.** Normal. S_1, primer ruido cardiaco; S_2, segundo ruido cardiaco; A_2, componente aórtico del segundo ruido cardiaco; P_2, componente pulmonar del segundo ruido cardiaco. **B.** Comunicación interauricular con desdoblamiento fijo de S_2. **C.** Desdoblamiento fisiológico, pero amplio de S_2 con bloqueo de rama derecha. **D.** Desdoblamiento invertido o paradójico de S_2 con bloqueo de rama izquierda. **E.** Desdoblamiento estrecho de S_2 con hipertensión pulmonar (tomada de *NO Fowler*: Diagnosis of Heart Disease. *New York, Springer, Verlag, 1991, p 31)*. ***Abreviaturas:*** LBBB, bloqueo de la rama izquierda del haz de His; RBBB, bloqueo de la rama derecha del haz de His; PA, arteria pulmonar.

Chasquido de expulsión

Los ruidos de tono alto que aparecen después de S_1 típicamente son más intensos en el borde esternal izquierdo; se observan en casos de dilatación de la raíz aórtica o de la arteria pulmonar, en estenosis aórtica o estenosis pulmonar congénitas; cuando son ocasionadas por esta última, el chasquido disminuye con la inspiración.

Chasquidos mesosistólicos

Se auscultan en la porción inferior del borde esternal izquierdo y la punta y a menudo van seguidos de un soplo telesistólico en el prolapso valvular.

SOPLOS CARDIACOS (FIG, 110-3; CUADROS 110-1 Y 110-2)

Soplos sistólicos

Éstos pueden ser de tipo expulsivo "creciente-decreciente", pansistólico o telesistólico; los soplos del lado derecho (p. ej., por insuficiencia tricuspídea) de forma típica aumentan con la inspiración.

Soplos diastólicos

- *Soplos protodiastólicos:* empiezan inmediatamente después de S_2, son de tono alto y suelen ser causados por insuficiencia aórtica o pulmonar.

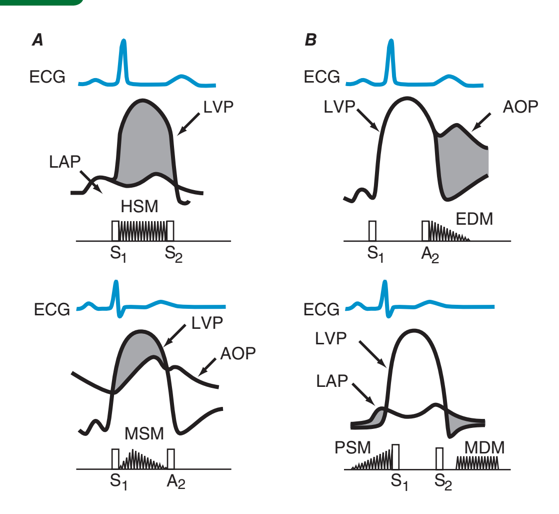


FIGURA 110-3 **A.** Esquema de un electrocardiograma (ECG), presión aórtica (AOP), presión ventricular izquierda (LVP) y presión auricular izquierda (LAP). Las áreas grises indican una diferencia de presión transvalvular durante la sístole. HSM, soplo holosistólico; MSM, soplo mesosistólico. **B.** Gráfica del ECG, presión aórtica (AOP), presión ventricular izquierda (LVP) y presión auricular izquierda (LAP), donde las áreas grises indican la diferencia de presión diastólica transvalvular. ***Abreviaturas:*** EDM, soplo protodiastólico; PSM, soplo presistólico; MDM, soplo mesodiastólico.

CUADRO 110-1 Soplos cardiacos

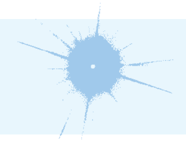
Soplos sistólicos	
Expulsivos	Salida aórtica
	Estenosis valvular aórtica
	Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
	Soplo de circulación aórtica
	Salida pulmonar
	Estenosis valvular pulmonar
	Soplo de flujo pulmonar
Holosistólicos	Insuficiencia valvular mitral
	Insuficiencia valvular tricuspídea
	Comunicación interventricular
Telesistólicos	Prolapso valvular mitral o tricuspídeo
Soplos diastólicos	
Protodiastólicos	Insuficiencia valvular aórtica
	Insuficiencia valvular pulmonar
Mesodiastólicos a telediastólicos	Estenosis mitral o triscuspídea
	Soplo de flujo a través de la mitral o la tricúspide
Continuo	Persistencia del conducto arterioso
	Fístula arteriovenosa coronaria
	Rotura de un aneurisma del seno de Valsalva

Abreviatura: AV, auriculoventricular.

CUADRO 110-2	Efectos de las acciones fisiológicas y farmacológicas sobre la intensidad de los ruidos y los soplos cardiacos
Respiración	
Por lo general, los soplos sistólicos por TR o circulación pulmonar a través de una válvula normal o estenótica y los soplos diastólicos de la TS o la PR aumentan con la inspiración, al igual que S_3 y S_4 del lado derecho. Los soplos y los ruidos del lado izquierdo suelen ser más intensos durante la inspiración, al igual que el ruido de expulsión pulmonar.	
Maniobra de Valsalva	
La mayor parte de los soplos disminuye en duración e intensidad. Las excepciones son el soplo sistólico de la HCM, que suele aumentar de forma considerable y el del MVP, que se torna más prolongado e intenso. Una vez que se libera la maniobra de Valsalva, los soplos del lado derecho tienden a normalizar su intensidad antes que los soplos del lado izquierdo.	
Después de una extrasístole ventricular o fibrilación auricular	
Los soplos que se originan en las válvulas semilunares normales o estenóticas aumentan durante el ciclo cardiaco después de una VPB o en el ciclo subsiguiente a un ciclo largo en la AF. Por el contrario, los soplos sistólicos por insuficiencia de las válvulas AV no cambian, disminuyen (por mal funcionamiento de los músculos papilares) o se acortan (MVP).	
Cambios posturales	
Al *ponerse de pie*, la mayor parte de los soplos disminuye con dos excepciones: el soplo de la HCM, que aumenta, y el del MVP que aumenta tanto de duración como de intensidad. Al ponerse en cuclillas, la mayor parte de los soplos se incrementa, pero los de la HCM y del MVP disminuyen y, en ocasiones, desaparecen. Los mismos resultados se obtienen al elevar de forma pasiva las extremidades inferiores.	
Ejercicio	
Los soplos que son ocasionados por la circulación de sangre a través de válvulas normales u obstruidas (p. ej., PS, MS) aumentan con el ejercicio tanto isotónico como isométrico submáximo (apretón de manos). Los soplos de la MR, la VSD y la AR también se incrementan con el apretón de manos. Sin embargo, el soplo de la HCM disminuye con el apretón de manos submáximo. S_4 y S_3 se acentúan con el ejercicio, en especial cuando son causados por cardiopatía isquémica.	

***Abreviaturas*:** AR, insuficiencia aórtica; HCM, miocardiopatía hipertrófica; MR, insuficiencia mitral; MS, estenosis mitral; MVP, prolapso de la válvula mitral; PR, insuficiencia de la pulmonar; PS, estenosis de la pulmonar; TR, insuficiencia tricuspídea; TS, estenosis tricuspídea; VPB, extrasístole ventricular; VSD, comunicación interventricular.

- *Soplos mesodiastólicos a telediastólicos:* ruidos de tono bajo que se auscultan mejor con la campana del estetoscopio; se escuchan en estenosis aórtica mitral o tricuspídea; con menos frecuencia son generados por mixoma auricular.
- *Soplos continuos:* presentes durante la sístole y la diástole (envuelven a S_2); se auscultan en caso de persistencia del conducto arterioso y algunas veces en la coartación de la aorta; otras causas menos frecuentes son fístulas arteriovenosas sistémicas o coronarias, comunicación aortopulmonar, rotura de un aneurisma del seno de Valsalva.



Para una revisión más detallada, véase O'Gara PT, Loscalzo J: Exploración física del aparato cardiovascular cap. 267, p. 1442, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

111 Electrocardiografía

ANÁLISIS TRADICIONAL DEL ECG

Normalmente la estandarización es de 1.0 mV por 10 mm y la velocidad del papel es de 25 mm/s (cada cuadro horizontal pequeño = 0.04 s).

Frecuencia cardiaca

Latidos/min = 300 divididos entre el número de cuadros *grandes* (cada uno de 5 mm) entre complejos QRS consecutivos. Cuando la frecuencia cardiaca es más acelerada, se dividen 1 500 entre el número de *cuadros pequeños* (con 1 mm de distancia) entre cada QRS.

Ritmo

El *ritmo sinusal* se caracteriza por una onda P seguida de un QRS, un intervalo PR ≥0.12 s, cada QRS precedido por una onda P y la onda P es positiva en las derivaciones I, II y III. Las arritmias se revisan en los capítulos 122 y 123.

Eje promedio

Si el complejo QRS es predominantemente positivo en DI y DII, el eje eléctrico es *normal*. En caso contrario, se busca la derivación monopolar de las extremidades en la que el complejo QRS es más isoeléctrico (R = S). El eje promedio es perpendicular a esa derivación (fig. 111-1). Cuando el

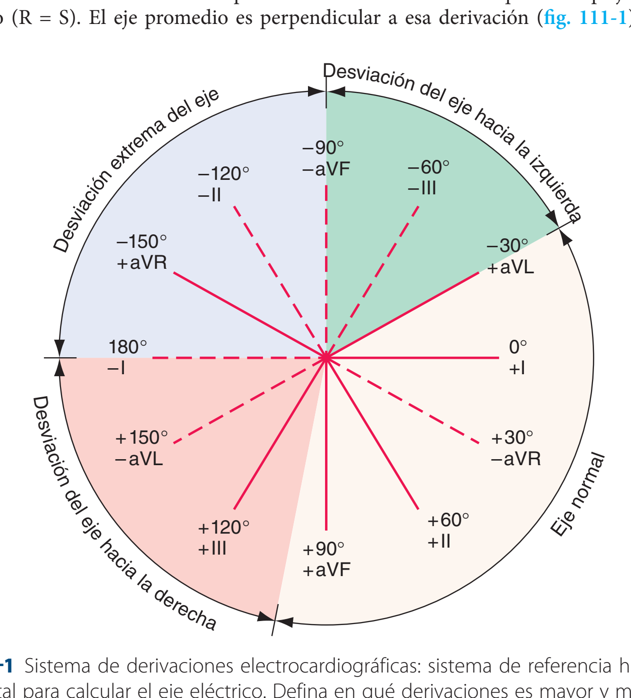


FIGURA 111-1 Sistema de derivaciones electrocardiográficas: sistema de referencia hexaxial en el plano frontal para calcular el eje eléctrico. Defina en qué derivaciones es mayor y menor el QRS. Por ejemplo, el QRS máximo positivo en DI, que es isoeléctrico en aVF, se orienta hacia 0 grados. El eje normal varía de –30° a +90°. Cuando el eje >90°, significa que hay desviación del eje hacia la derecha y, si es <30°, es desviación hacia la izquierda.

complejo QRS es *positivo* en esa derivación perpendicular, el eje promedio se encuentra en la dirección de esa derivación; si es negativo, dicho eje apunta directamente hacia el lado contrario de esa derivación.

La *desviación del eje hacia la izquierda* (más negativo que −30°) se observa en la enfermedad difusa del ventrículo izquierdo (LV) el infarto del miocardio (MI) de cara inferior; también en el hemibloqueo anterior izquierdo (R pequeña, S profunda en las derivaciones II, III y aVF).

El *eje se desvía hacia la derecha* (>90°) en la hipertrofia ventricular derecha (R > S en V_1) y en el hemibloqueo posterior izquierdo (Q pequeña y R alta en las derivaciones II, III y aVF). En las personas sanas y delgadas, el eje se desvía ligeramente hacia la derecha (hasta 110°).

INTERVALOS (LOS VALORES NORMALES SE ENCUENTRAN ENTRE PARÉNTESIS)

PR (0.12 a 0.20 s)

- *Corto*: 1) síndrome de preexcitación (búsquese un trazo ascendente borroso del QRS por la presencia de onda "*delta*"); 2) ritmo nodal (P invertida en aVF).
- *Largo*: bloqueo AV de primer grado (cap. 122).

QRS (0.06 a 0.10 s)

Ancho: 1) extrasístoles ventriculares; 2) bloqueo de rama: *derecho*: (RsR′ en V_1, S profunda en V_6) e *izquierdo*: (RR′ en V_6 [fig. 111-2]); 3) concentraciones tóxicas de algunos fármacos (p. ej., quinidina) y 4) hipopotasemia pronunciada.

QT (<50% del intervalo RR; QT corregido ≤0.44 s)

Prolongado: congénito, hipopotasemia, hipocalcemia, fármacos (p. ej., clase IA y antiarrítmicos clase III, tricíclicos).

HIPERTROFIA

- *Aurícula derecha*: onda P ≥2.5 mm en DII.

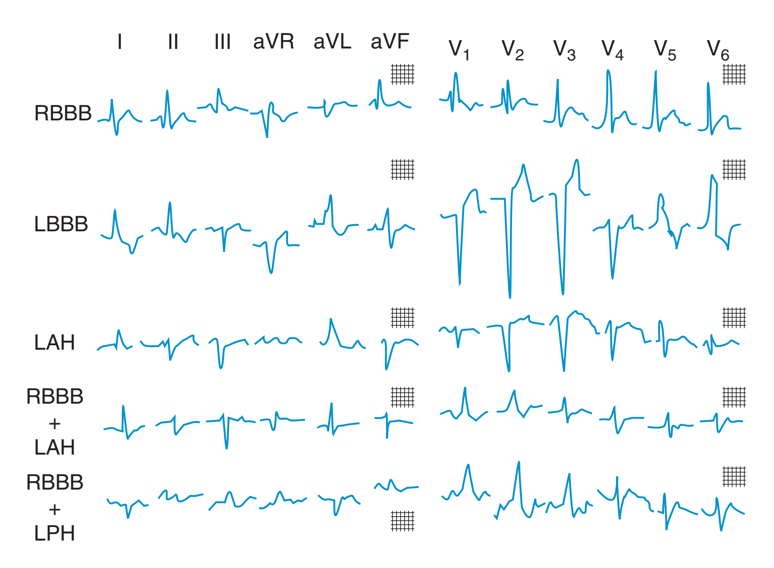


FIGURA 111-2 Anomalías de la conducción intraventricular. Se ilustran el bloqueo de la rama derecha del haz de His (RBBB); el bloqueo de la rama izquierda del haz de His (LBBB); el hemibloqueo anterior izquierdo (LAH), bloqueo de la rama derecha del haz de His con hemibloqueo anterior izquierdo (RBBB + LAH) y bloqueo de la rama derecha del haz de His con hemibloqueo posterior izquierdo (RBBB + LPH).

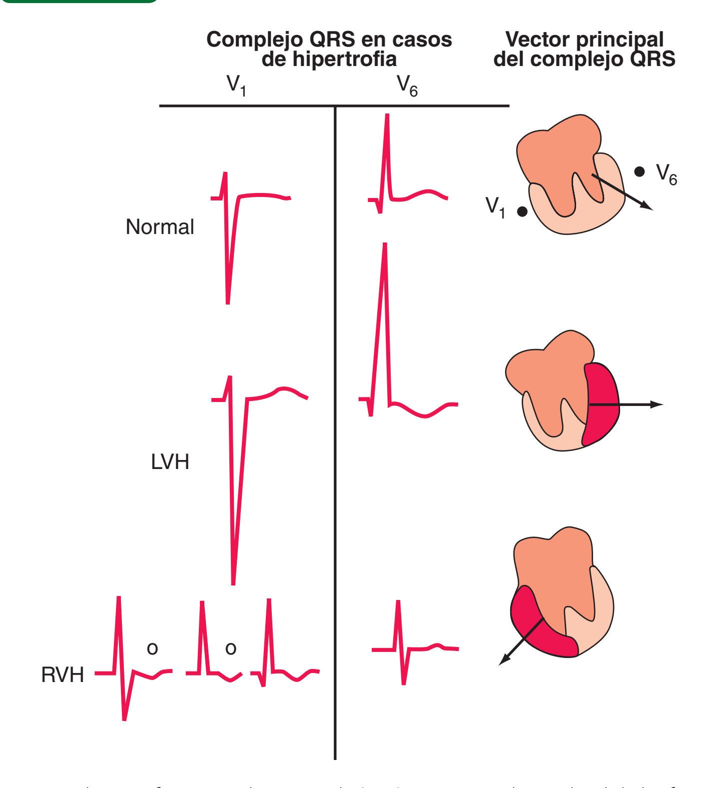


FIGURA 111-3 La hipertrofia ventricular izquierda (LVH) incrementa la amplitud de las fuerzas eléctricas dirigidas hacia la izquierda y en sentido posterior. Además, las anomalías de la repolarización pueden causar depresión del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones con onda R prominente. La hipertrofia del ventrículo derecho (RVH) puede desplazar el vector de QRS hacia la derecha; este efecto suele asociarse con una onda R, RS o con complejos qR en la derivación V_1. Puede haber inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas.

- *Aurícula izquierda*: P bifásica (positiva y después negativa) en V_1 con una fuerza negativa terminal >0.04 s.
- *Ventrículo derecho*: R > S en V_1 y R en V_1 >5 mm; S profunda en V_6; desviación del eje hacia la derecha (fig. 111-3).
- *Ventrículo izquierdo*: S en V_1 más R en V_5 o V_6 ≥35 mm o R en aVL >11 mm (fig. 111-3).

Infarto (fig. 111-4)

Después de un infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST sin reperfusión satisfactoria: *ondas Q patológicas* (≥0.04 s y altura total del QRS ≥25%) en las derivaciones que se muestran en el cuadro 111-1; *MI agudo sin elevación del segmento ST* que muestra cambios en ST-T en estas derivaciones sin que se presente una onda Q. Diversos trastornos (además del MI agudo) pueden causar ondas Q (cuadro 111-2).

ONDAS ST-T

- *ST elevado*: infarto de miocardio agudo, espasmo coronario, pericarditis (concavidad superior) (fig. 116-1 y cuadro 116-2), aneurisma del LV, patrón de Brugada (bloqueo de la rama derecha del haz de His [RBBB] con elevación de ST en V_1-V_2).

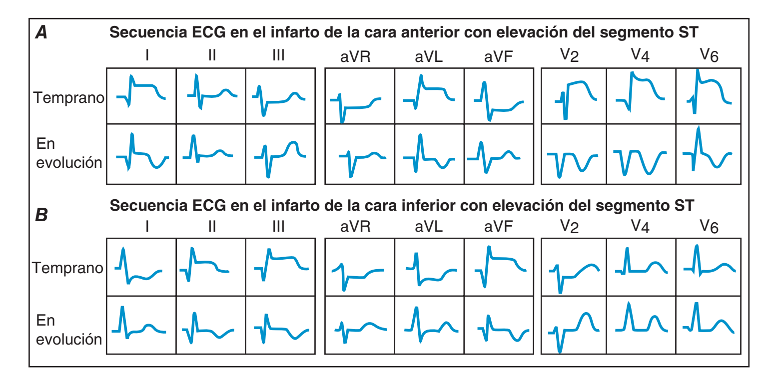


FIGURA 111-4 Secuencia de la despolarización y la repolarización en (**A**) infarto agudo de cara anterior y (**B**) infarto agudo de cara inferior, elevación del segmento ST (en ausencia de reperfusión temprana exitosa). En los infartos anteriores, la elevación de ST en DI, aVL y derivaciones precordiales se acompaña de depresión recíproca de ST en DII, DIII y aVF. En cambio, los infartos agudos de la cara inferior (o posterior) se acompañan de depresión recíproca del segmento ST en V_1 a V_3. (Tomada de AL Goldberger: *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, 8th ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2013.)

CUADRO 111-1 Derivaciones con ondas Q anormales en el infarto del miocardio

Derivaciones con ondas Q anormales	Ubicación del infarto
V_1–V_2	Anteroseptal
V_3–V_4	Apical
DI, aVL, V_5-V_6	Anterolateral
DII, DIII, aVF	Inferior
V_1-V_2 (R alta, onda Q *no* profunda)	Posterior verdadero

CUADRO 111-2 Diagnóstico diferencial de las ondas Q (con algunos ejemplos)

Factores fisiológicos o posturales

1. Ondas Q "septales" normales
2. Neumotórax izquierdo o dextrocardia

Lesión o infiltración miocárdica

1. Trastornos agudos: infarto o isquemia miocárdicos, miocarditis, hiperpotasemia
2. Trastornos crónicos: miocardiopatía, amiloidosis, tumores, sarcoidosis, esclerodermia, tumor miocárdico

Hipertrofia o crecimiento ventricular

1. Ventrículo izquierdo (progresión deficiente de la onda R)[a]
2. Ventrículo derecho (modificación invertida de la onda R)
3. Miocardiopatía hipertrófica

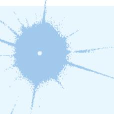
Anomalías de la conducción

1. Bloqueo de la rama izquierda del haz de His
2. Patrones de Wolff-Parkinson-White

[a] Ondas R pequeñas o ausentes desde las derivaciones del lado derecho hasta las que se ubican en el centro de la región precordial.

***Fuente*:** modificado de AL Goldberger: *Myocardial Infarction: Electrocardiographic Differential Diagnosis*, 4th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1991.

- *Depresión de ST*: efecto digitálico, sobrecarga (por hipertrofia ventricular), isquemia, infarto del miocardio no transmural.
- *T alta y acuminada*: hiperpotasemia; infarto del miocardio agudo ("T muy puntiaguda").
- *T invertida*: infarto del miocardio sin onda Q, patrón de "sobrecarga" ventricular, efecto farmacológico (p. ej., digital), hipopotasemia, hipocalcemia, hipertensión intracraneal (p. ej., hemorragia subaracnoidea).



Para una revisión más detallada, véase Goldberger AL: Electrocardiografía, cap. 268, p. 1450, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

112 Exploración cardiaca sin penetración corporal

ECOCARDIOGRAFÍA (CUADRO 112-1 Y FIG.112-1)

Permite observar el corazón en tiempo real; el estudio Doppler facilita la valoración sin penetración corporal de la hemodinámica y los patrones anormales de la circulación. Las imágenes cambian en los pacientes con neumopatía obstructiva crónica, tórax muy ancho o espacios intercostales estrechos.

Tamaño de las cavidades y función ventricular

Valoración de las dimensiones de las aurículas y los ventrículos, anomalías del movimiento sistólico de la pared general y regional, hipertrofia con infiltración ventricular, valoración de hipertensión pulmonar: se calcula la presión sistólica del ventrículo derecho (RVSP) a partir de la velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea (TR):

$$\text{RVSP} = 4 \times (\text{velocidad de TR})^2 + \text{presión de la aurícula derecha (RA)}$$

CUADRO 112-1 Aplicaciones clínicas de la ecocardiografía

Ecografía bidimensional (2D)	**Ecocardiografía transesofágica**
Cavidades cardiacas: tamaño, hipertrofia, anomalías de la motilidad	Mejor que la ecocardiografía 2D para identificar: Endocarditis infecciosa
Válvulas: morfología y motilidad	Origen cardiaco de las embolias
Pericardio: derrame, taponamiento	Disfunción de una prótesis valvular
Aorta: aneurisma, disección	Disección aórtica
Valoración de tumores intracardiacos	
Ecocardiografía Doppler	**Ecocardiografía de esfuerzo**
Estenosis e insuficiencia valvulares	Valoración de la isquemia y viabilidad miocárdicas
Cortocircuitos intracardiacos	
Llenado o disfunción diastólicos	
Presiones intracardiacas aproximadas	

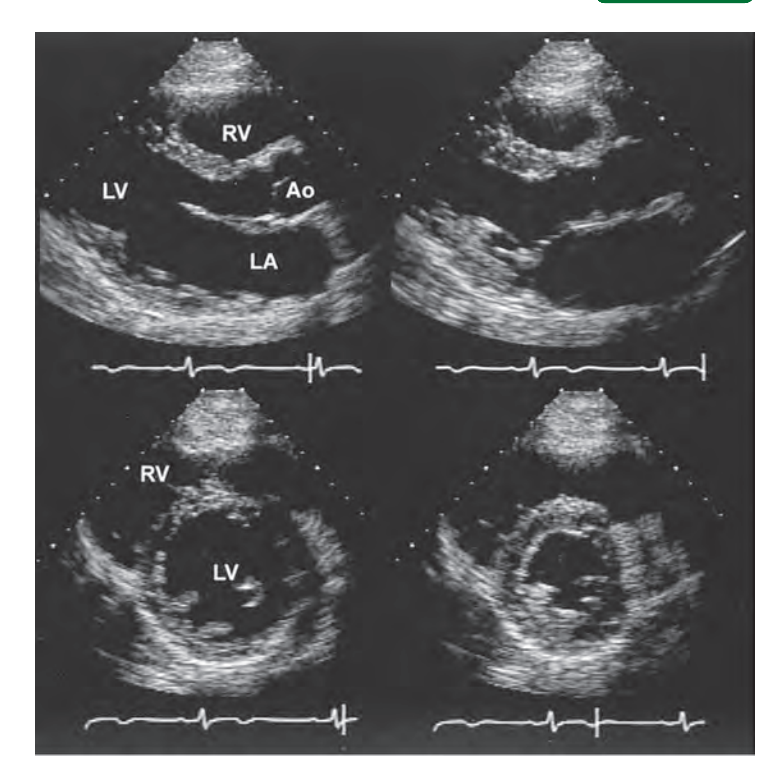


FIGURA 112-1 Ecografía bidimensional con cuadros fijos de un corazón sano. *Arriba*: proyección longitudinal paraesternal en el curso de la sístole y la diástole (*izquierda*) y sístole (*derecha*). Durante la sístole, se observa engrosamiento del miocardio y reducción en el tamaño del ventrículo izquierdo (LV). Las valvas son delgadas y se abren ampliamente. *Abajo*: proyección transversal paraesternal durante la diástole (*izquierda*) y la sístole (*derecha*) que muestra reducción del tamaño de la cavidad ventricular izquierda durante la sístole y aumento del espesor de la pared. ***Abreviaturas:*** LA, aurícula izquierda; RV, ventrículo derecho; Ao, aorta (tomada de *RJ Myerburg: HPMI-12*).

(la presión de la RA es igual a la presión venosa yugular [JVP] obtenida en la exploración física). En ausencia de obstrucción infundibular, la RVSP = presión sistólica de la arteria pulmonar.

La función diastólica del ventrículo izquierdo (LV) se valora por medio de estudio Doppler (fig. 270e-8, en HPMI-19) y por imagen de tejido con Doppler, el cual mide la velocidad de la relajación del miocardio.

Anomalías valvulares

Permite valorar el espesor, la movilidad, la calcificación y la insuficiencia de cada válvula cardiaca. La magnitud de la estenosis valvular se calcula por medio del estudio Doppler (gradiente = 4 × [velocidad máxima]^2). Las lesiones estructurales (p. ej., valva inestable, vegetaciones) que generan insuficiencia o reflujo valvular y el estudio Doppler (fig. 112-2) permiten calcular la magnitud de la insuficiencia.

Enfermedad pericárdica

La ecocardiografía es el método sin penetración corporal de elección para identificar rápidamente un derrame pericárdico y valorar su repercusión hemodinámica; el taponamiento se acompaña de colap-

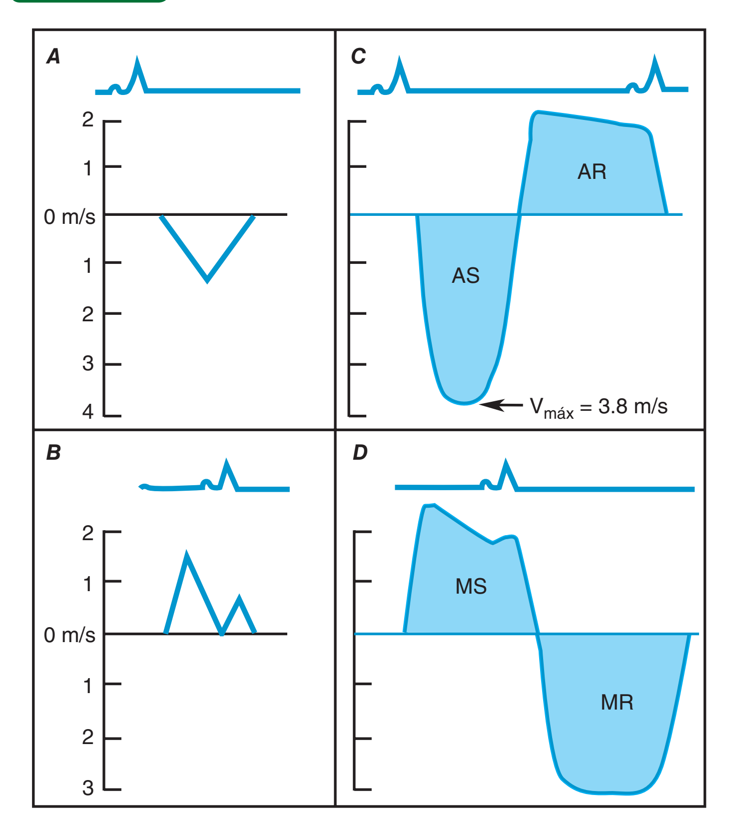


FIGURA 112-2 Esquema del flujo normal por Doppler a través de las válvulas aórtica (**A**) y mitral (**B**). Perfiles anormales de onda continua por Doppler: **C**. Estenosis aórtica (AS) [gradiente transaórtico máximo = $4 \times V_{máx}{}^2 = 4 \times (3.8)^2$ = 58 mmHg] e insuficiencia aórtica (AR). **D.** Estenosis mitral (MS) e insuficiencia mitral (MR).

so diastólico de la aurícula y el ventrículo derechos, dilatación de la vena cava inferior (IVC), alteraciones exageradas de las velocidades transvalvulares durante la respiración en el estudio Doppler. Los mejores métodos para medir el espesor del pericardio (p. ej., ante la sospecha de pericarditis constrictiva) son la tomografía computarizada (CT) o la imagen por resonancia magnética (MRI).

Tumoraciones intracardiacas

Se pueden observar trombos auriculares o ventriculares, tumoraciones intracardiacas y vegetaciones valvulares. La precisión diagnóstica para identificar el origen cardiaco de la embolia es *deficiente* cuando no hay un antecedente de enfermedades cardiacas o datos físicos. La ecocardiografía transesofágica (TEE) es más sensible que el estudio transtorácico tradicional para estudiar masas <1 cm de diámetro.

Enfermedad aórtica

La ecocardiografía transtorácica estándar puede valorar los aneurismas y la disección de la aorta y sus complicaciones (insuficiencia aórtica, taponamiento) (cap. 125). La TEE es más sensible y específica para la disección aórtica.

Cardiopatías congénitas (cap. 113)

La ecocardiografía, estudio Doppler y ecografía con solución salina como medio de contraste son útiles para identificar lesiones congénitas y cortocircuitos.

Ecocardiografía de esfuerzo

La ecocardiografía que se realiza antes y después del ejercicio en banda sin fin o bicicleta permite identificar las regiones donde se produjo un infarto de miocardio (MI) previo y donde existe isquemia miocárdica (contractilidad regional ↓ con el ejercicio). En los pacientes que no pueden hacer ejercicio, se puede efectuar una ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina.

CARDIOLOGÍA NUCLEAR

Se utilizan isótopos radiactivos para valorar la perfusión del ventrículo izquierdo y su función contráctil.

Valoración de la función ventricular

Asimismo, se puede valorar la función contráctil durante la prueba de esfuerzo de la perfusión miocárdica por medio de una CT por emisión de fotón único (SPECT) (véase más adelante). Pueden obtenerse imágenes de la sangre acumulada tras la inyección intravenosa de albúmina o eritrocitos marcados con ^{99m}Tc para medir la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Valoración nuclear de la perfusión miocárdica

La SPECT, utilizada a menudo con compuestos marcados con ^{99m}Tc (sestamibi o tetrofosmina) o la CT por emisión de positrones (PET) (^{82}Rb o $^{13}NH_3$), durante el ejercicio máximo y el reposo, destaca zonas de infarto previo como defectos fijos y regiones de isquemia miocárdica como defectos reversibles. Las imágenes nucleares son más sensibles, pero menos específicas que la ecocardiografía de esfuerzo para hallar isquemia.

En los pacientes que no pueden hacer ejercicio, se lleva a cabo un estudio farmacológico de la perfusión con adenosina, dipiridamol o dobutamina (cap. 121). En los pacientes con bloqueo de rama izquierda, se prefieren las imágenes de perfusión con adenosina o dipiridamol a fin de evitar los artificios de los defectos septales tan comunes con las pruebas de esfuerzo.

La PET es útil, en especial, para estudiar la viabilidad miocárdica en los pacientes obesos. El estudio SPECT con talio-201 puede utilizarse para valorar la viabilidad.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Este estudio delinea estructuras cardiacas con alta resolución sin la aplicación de radiación ionizante. Es una técnica excelente para cuantificar la masa del ventrículo izquierdo, para identificar el pericardio, los grandes vasos, las relaciones anatómicas en casos de cardiopatías congénitas, tumoraciones cardiacas anormales y para valorar la valvulopatía cardiaca como un estudio complementario a la ecocardiografía. La MRI resaltada con gadolinio retrasado (se debe evitar en pacientes con insuficiencia renal) permite distinguir entre la miocardiopatía isquémica y la no isquémica y es útil para valorar la viabilidad miocárdica. Las pruebas de MR de esfuerzo con fármacos permiten identificar coronariopatía (CAD) importante y detectar isquemia subendocárdica con mayor sensibilidad que la SPECT.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Ofrece imágenes de alta resolución de las estructuras cardiacas (incluye el pericardio y masas cardiacas) y detecta calcificaciones coronarias en la ateroesclerosis con gran sensibilidad. La CT angiográfica (CTA) revela anomalías de los grandes vasos como aneurismas y disección aórticos y embolias pulmonares. La CT espiral con cortes múltiples es una técnica novedosa que ofrece imágenes de alta resolución de la anatomía coronaria; hoy día, se utiliza sobre todo para valorar posibles anomalías anatómicas de las coronarias y para excluir estenosis de alto grado de las coronarias

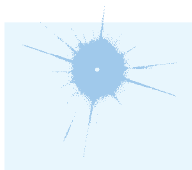
CUADRO 112-2 Selección de los estudios de imagen

	Eco	Nuclear	CT	MRI[a]
Tamaño/ función del LV	Método inicial de elección Bajo costo, portátil Ofrece información estructural y hemodinámica adicional	Disponible a partir de SPECT de esfuerzo	Mejor resolución Mayor costo	Mejor resolución Mayor costo
Valvulopatía	Método inicial de elección Motilidad valvular Hemodinámica Doppler			Visualiza movimiento valvular Muestra flujo anormal
Enfermedad pericárdica	Derrame pericárdico Hemodinámica Doppler		Engrosamiento pericárdico	Engrosamiento pericárdico
Enfermedad aórtica	Diagnóstico rápido por TEE de disección aguda		Imágenes de la aorta completa Aneurisma agudo Disección aórtica	Imágenes de la aorta completa Aneurisma agudo Disección crónica
Tumores cardiacos	TTE: tumores intracardiacos grandes TEE: tumores intracardiacos más pequeños[b]		Tumores extracardiacos Tumoraciones miocárdicas	Tumores extracardiacos Tumores miocárdicos

[a] Contraindicaciones relativas: marcapasos, objetos metálicos, claustrofobia.
[b] Cuando no se observa en la TTE.
Abreviaturas: Eco, ecografía; SPECT, tomografía por emisión de fotón único; MRI, imagen por resonancia magnética; TEE, ecocardiografía transesofágica; TTE, ecocardiografía transtorácica; CT, tomografía computarizada.

en pacientes con dolor torácico y una probabilidad intermedia de padecer angiopatía coronaria. Su máxima precisión es para hallar enfermedad de la arteria descendente anterior izquierda (LAD) principal y de la proximal, así como de la circunfleja. La CTA también es útil para valorar la permeabilidad de los injertos de derivación.

En el **cuadro 112-2**, se resumen las principales características diagnósticas de las técnicas de imágenes sin penetración corporal. La **figura 112-3** proporciona un algoritmo para la valoración de CAD sospechada mediante estudios diagnósticos por imágenes.



Para una revisión más detallada, véase DiCarli MF, Kwong RY, Solomon SD: Imágenes cardiacas sin penetración corporal: ecocardiografía, cardiología nuclear, resonancia magnética nuclear/tomografía computarizada, cap. 270e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

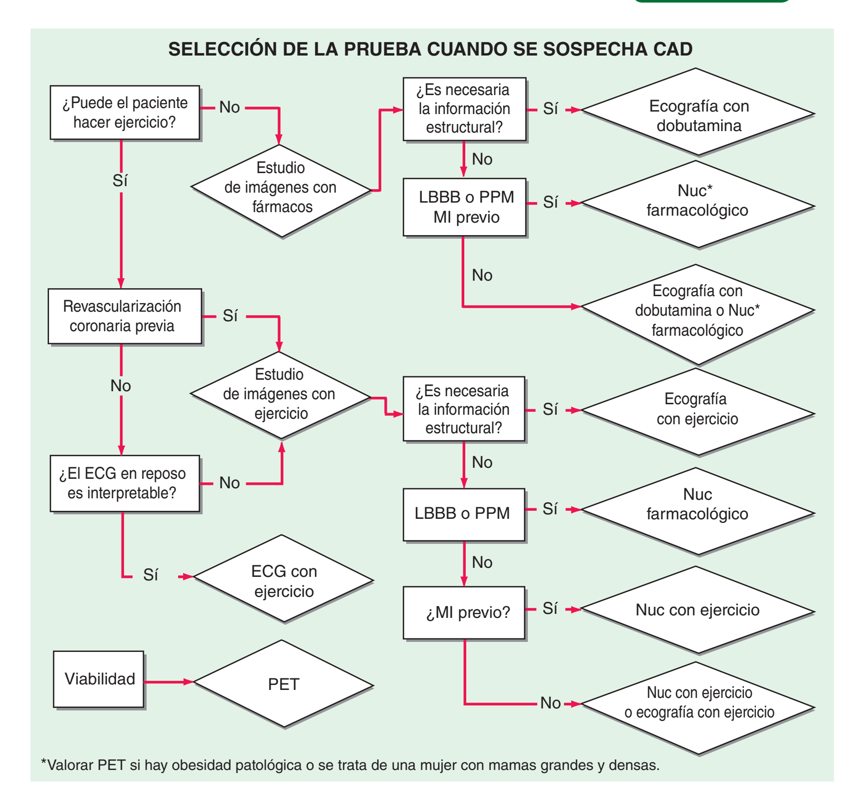


FIGURA 112-3 Flujograma que muestra selección de la prueba de estrés inicial en un paciente con dolor torácico. ***Abreviaturas:*** LBBB, bloqueo de la rama izquierda del haz de His; MI Prev-isquemia Reg, Nuc, estudio de imágenes nucleares mediante SPECT.

113 Cardiopatías congénitas en el adulto

CARDIOPATÍAS GENÉTICAS ACIANÓTICAS CON CORTOCIRCUITO DE IZQUIERDA A DERECHA

COMUNICACIÓN INTERAURICULAR (ASD)

La más común de las ASD es la del *ostium secundum*, que se ubica en el centro del tabique interauricular. Las ASD del seno venoso se ubican en la porción superior del tabique interauricular y se acompañan de drenaje anómalo de la vena pulmonar en el lado derecho del corazón. Las ASD del *ostium primum* (p. ej., típica del síndrome de Down) se forman en la porción inferior del tabique interauricular, adyacentes a las válvulas auriculoventriculares (AV).

Anamnesis

Por lo general, estas comunicaciones son asintomáticas hasta la tercera o cuarta década de la vida, cuando provocan disnea de esfuerzo, fatiga y palpitaciones. En ocasiones, los síntomas se acompañan de hipertensión pulmonar (véase más adelante).

Exploración física

Impulso ventricular derecho prominente, desdoblamiento fijo y amplio de S_2, soplo sistólico sobre la válvula pulmonar, ruido de flujo diastólico sobre la válvula tricúspide, onda *v* yugular prominente.

ECG

Bloqueo de la rama derecha del haz de His (RBBB) incompleto (rSR´ en las derivaciones precordiales derechas). La comunicación del *ostium primum* con frecuencia se acompaña de desviación del eje hacia la izquierda. El marcapaso auricular ectópico o el bloqueo AV de primer grado se presenta en defectos del seno venoso.

Estudios radiográficos

Trama vascular pulmonar acentuada, aurícula derecha (RA), ventrículo derecho (RV) y arteria pulmonar principal prominentes (no suele haber hipertrofia auricular izquierda).

Ecocardiografía

Crecimiento de la RA, el RV y la arteria pulmonar; en el Doppler se observa un flujo transauricular turbulento anormal. La ecografía con medio de contraste (inyección de solución salina agitada en una vena periférica) muestra el cortocircuito transauricular. La ecocardiografía transesofágica es diagnóstica cuando la transtorácica es ambigua.

TRATAMIENTO COMUNICACIÓN INTERAURICULAR

En ausencia de contraindicaciones, en casos de ASD con flujo pulmonar-sistémico (PF:SF) significativo (≥1.5:1.0) debe considerarse el cierre quirúrgico o a través de un catéter percutáneo. El cierre suele estar contraindicado en casos de hipertensión pulmonar significativa y no se realiza para defectos pequeños con cortocircuitos pequeños de izquierda a derecha.

COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR (VSD)

Muchas VSD congénitas cierran de manera espontánea durante la infancia. Los síntomas dependen del tamaño de la comunicación y de la resistencia vascular pulmonar.

Anamnesis

Algunas veces, aparece insuficiencia cardiaca desde la infancia. Muchos adultos evolucionan asintomáticos o padecen fatiga y menor tolerancia al esfuerzo.

Exploración física

El soplo holosistólico en la porción inferior del borde esternal izquierdo puede acompañarse de un frémito palpable, ruido P_2 intenso y soplo diastólico a través de la válvula mitral.

ECG

Normal cuando la comunicación es pequeña. Los cortocircuitos grandes provocan hipertrofia auricular y ventricular izquierdas.

Radiografía de tórax

Hipertrofia de la arteria pulmonar principal, aurícula y ventrículo izquierdos con trama vascular pulmonar acentuada.

Ecocardiografía

Hipertrofia de la aurícula y el ventrículo izquierdos; se observa directamente el defecto. En el Doppler en color, se visualiza la circulación a través de la anomalía.

TRATAMIENTO COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR

La fatiga y la disnea leve se corrigen con diuréticos y reducción de la poscarga (cap. 124). El cierre quirúrgico está indicado cuando la relación PF:SF es >1.5:1 en ausencia de una resistencia vascular pulmonar demasiado pronunciada.

CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE (PDA)

Comunicación anormal entre la aorta descendente y la arteria pulmonar; es más frecuente en niños que nacen en lugares con altitud elevada y en hijos de madres con rubeola.

Anamnesis

Paciente asintomático o fatiga y disnea de esfuerzo.

Exploración física

Impulso hiperactivo del LV; soplo intenso y continuo de "maquinaria" en el tercio superior del borde esternal izquierdo. En caso de hipertensión pulmonar, el componente diastólico del soplo desaparece.

ECG

A menudo se acompaña de hipertrofia del LV; hipertrofia del RV en caso de hipertensión pulmonar.

Radiografía de tórax

Trama vascular pulmonar acentuada; hipertrofia de la arteria pulmonar principal, el ventrículo izquierdo, la aorta ascendente; en ocasiones, calcificación del conducto.

Ecocardiografía

Ventrículo izquierdo hipertrófico e hiperdinámico; a menudo se observa el PDA con ecocardiografía bidimensional; el estudio con Doppler deja ver la circulación alterada a través del mismo.

TRATAMIENTO CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE

En ausencia de hipertensión pulmonar, el PDA se corrige por medio de ligadura o sección, a fin de evitar endocarditis infecciosa, disfunción del LV e hipertensión pulmonar. En algunos pacientes, se le puede cerrar a través de un catéter.

PROGRESIÓN A HIPERTENSIÓN PULMONAR (PHT)

Los pacientes con un cortocircuito de izquierda a derecha, grande y no corregido (p. ej., ASD, VSD o PDA conducto arterioso persistente) generan PHT progresiva e irreversible con desviación inversa de sangre desaturada hacia la circulación arterial (de izquierda a derecha) que origina el *síndrome de Eisenmenger*. A menudo se acompaña de fatiga, obnubilación y dolor torácico por isquemia del RV, además de cianosis, dedos hipocráticos (en "palillo de tambor"), P_2 intenso, soplo de insuficiencia valvular pulmonar y signos de insuficiencia del RV. El ECG y la ecocardiografía demuestran hipertrofia del RV. Las opciones terapéuticas son limitadas y comprenden vasodilatadores de la arteria pulmonar (cap. 127) al contemplar la posibilidad de trasplantar un solo pulmón con reparación del defecto cardiaco o un trasplante de corazón y pulmones.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ACIANÓTICAS SIN CORTOCIRCUITO

ESTENOSIS DE LA PULMONAR (PS)

Un gradiente de válvula transpulmonar <30 mmHg indica PS leve; de 30 a 50 mmHg es PS moderada y >50 mmHg se considera PS grave. La estenosis de la pulmonar leve a moderada pocas veces produce síntomas y casi nunca evoluciona. Los pacientes con gradientes más altos pueden manifestar disnea, fatiga, mareos, dolor torácico (isquemia del RV).

Exploración física

Distensión de la yugular con onda *a* prominente, impulso paraesternal del ventrículo derecho, desdoblamiento amplio de S_2 con P_2 suave, chasquido de expulsión seguido de un soplo sistólico "con forma de diamante" en el tercio superior del borde esternal izquierdo, S_4 del lado derecho.

ECG

Normal en la PS leve, hipertrofia de la aurícula y el ventrículo derechos en la PS avanzada.

Radiografía de tórax

Con frecuencia muestra dilatación posterior a la estenosis de la arteria pulmonar e hipertrofia ventricular derecha.

Ecocardiografía

Hipertrofia del RV y "abombamiento" sistólico de la válvula pulmonar. El Doppler permite medir con precisión el gradiente transvalvular.

TRATAMIENTO ESTENOSIS DE LA PULMONAR

La estenosis sintomática o grave requiere valvuloplastia con globo o corrección quirúrgica.

VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE CONGÉNITA

Es una de las cardiopatías congénitas más comunes (>1.4% de la población); rara vez provoca estenosis aórtica (AS) infantil, pero constituye una causa de estenosis o insuficiencia aórtica en etapas posteriores. Es posible que se pase por alto en la infancia o en algunas ocasiones se sospecha su presencia por el dato de un chasquido expulsivo sistólico; a menudo se identifica durante una ecocardiografía que se lleva a cabo por otra razón. Véase el capítulo 114 para obtener una descripción típica de los antecedentes, la exploración física y el tratamiento subsiguiente de la valvulopatía aórtica clínica.

COARTACIÓN DE LA AORTA

La constricción de la aorta distal al origen de la arteria subclavia izquierda constituye una causa de hipertensión que es corregible por medio de intervención quirúrgica (cap. 117). Por lo general, es asintomática pero a veces provoca cefalea, fatiga o claudicación de las extremidades inferiores. A menudo se acompaña de una válvula aórtica bicúspide.

Exploración física

Hipertensión en las extremidades superiores; pulsos femorales retrasados con hipotensión en las extremidades inferiores. Es posible palpar arterias colaterales pulsátiles en los espacios intercostales. El soplo sistólico (y en ocasiones también el diastólico) se ausculta mejor en la parte superior y central de la espalda a nivel del espacio interescapular izquierdo.

ECG

Hipertrofia ventricular izquierda.

Radiografía de tórax

Muesca costal por la presencia de arterias colaterales; aspecto de "3" de la porción distal del cayado aórtico.

Ecocardiografía

Delimita la ubicación y la magnitud de la coartación y el estudio Doppler permite medir el gradiente de presión a través del mismo. La angiografía con MR o la CT permiten observar el sitio de la coartación e identificar la formación de vasos colaterales.

TRATAMIENTO COARTACIÓN AÓRTICA

Corrección quirúrgica (o dilatación percutánea con endoprótesis a través de un catéter en ciertos casos), aunque a veces la hipertensión persiste. Cuando se forma de nuevo la coartación después de la reparación quirúrgica, se puede intentar la dilatación percutánea con globo.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS COMPLEJAS

Estas lesiones a menudo se acompañan de cianosis. Algunos ejemplos son:

TETRALOGÍA DE FALLOT

Los cuatro componentes principales son: 1) VSD mal alineada; 2) obstrucción del infundíbulo; 3) aorta cabalgante sobre la VSD; 4) hipertrofia ventricular derecha. El grado de obstrucción infundibular del RV define en gran parte el cuadro clínico; cuando es grave, el cortocircuito de derecha a izquierda origina cianosis e hipoxemia generalizada. El ECG muestra hipertrofia ventricular derecha. En la *radiografía de tórax,* se observa un corazón con “forma de bota” con el RV prominente. La *ecocardiografía* delimita la VSD, la aorta cabalgante y la hipertrofia ventricular derecha (RVH) y permite medir el grado de obstrucción infundibular.

TRANSPOSICIÓN COMPLETA DE GRANDES VASOS

Causa 10% de las cardiopatías congénitas cianógenas. La aorta y la arteria pulmonar tienen su origen anormal en los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente, al crear dos circulaciones paralelas; debe haber una comunicación entre ambos lados (ASD, PDA o VSD) para mantener la vida. Estos enfermos a menudo padecen disfunción del RV e insuficiencia cardiaca hacia el tercer decenio de la vida. La *ecocardiografía* revela la anatomía aberrante.

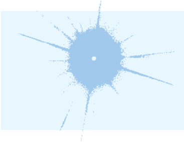
ANOMALÍA DE EBSTEIN

Posición descendente anormal de la válvula tricúspide en el RV; a menudo se acompaña de insuficiencia tricuspídea, hipoplasia del ventrículo derecho y cortocircuito de derecha a izquierda. La *ecocardiografía* revela desplazamiento apical de la valva septal de la válvula tricúspide, tamaño anormal del RV y diversos grados de insuficiencia tricuspídea.

PROFILAXIA DE LA ENDOCARDITIS EN LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las guías de 2007 de la *American Heart Association* recomiendan la profilaxia con antibióticos en ciertos pacientes con cardiopatías congénitas, por ejemplo, los que se someten a un procedimiento dental que se acompaña de bacteriemia y que padecen:

1. Una cardiopatía congénita cianógena no reparada (p. ej., tetralogía de Fallot).
2. Una cardiopatía congénita reparada, pero con defectos residuales adyacentes al sitio de la prótesis o dispositivo colocado a través de una sonda.
3. Antecedente de reparación completa de un defecto congénito con material protésico o un dispositivo introducido a través de una sonda en los seis meses previos.



Para una revisión más detallada, véase Aboulhosn JA, Child JS: Cardiopatías congénitas del adulto, cap. 282, p. 1519, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

114 Valvulopatías cardiacas

ESTENOSIS MITRAL (MS)

Etiología

Más a menudo de origen reumático, aunque en la actualidad es poco común el antecedente de fiebre reumática aguda; las causas ocasionales comprenden MS congénita y calcificación del anillo mitral con extensión a las valvas.

Anamnesis

Por lo general, los síntomas empiezan en el cuarto decenio de vida, pero en los países en desarrollo la MS suele causar discapacidad grave a menor edad. Los síntomas principales son disnea y edema pulmonar precipitados por el esfuerzo, la excitación, la fiebre, la anemia, la taquicardia paroxística, el embarazo, el coito y otros factores.

Exploración física

Elevación del ventrículo derecho; S_1 palpable; chasquido de abertura (OS) entre 0.06 y 0.12 s después de A_2; el intervalo entre el chasquido de abertura y A_2 guarda proporción directa con la magnitud de la obstrucción. Retumbo diastólico con aumento presistólico en ritmo sinusal. La duración del retumbo guarda proporción directa con la magnitud de la obstrucción.

Complicaciones

Hemoptisis, embolia pulmonar, infección pulmonar, embolias generalizadas; la endocarditis es rara en la MS pura.

Electrocardiograma

Es característico observar fibrilación auricular (AF) o hipertrofia auricular izquierda en caso de ritmo sinusal. Desviación del eje hacia la derecha e hipertrofia ventricular derecha en caso de hipertensión pulmonar.

Radiografía de tórax

Muestra hipertrofias auricular izquierda y ventricular derecha y líneas B de Kerley.

Ecocardiografía

Es el estudio sin penetración corporal más útil; muestra separación inadecuada, calcificación y engrosamiento de las valvas y el aparato subvalvular, así como hipertrofia auricular izquierda. Los registros de la circulación con Doppler permiten calcular el gradiente transvalvular, el área de la válvula mitral y el grado de hipertensión pulmonar (cap. 112).

TRATAMIENTO ESTENOSIS MITRAL (FIG. 114-1)

Los pacientes en riesgo deben recibir profilaxia contra fiebre reumática recurrente (penicilina V, 250 a 500 mg VO c/12 h o penicilina G benzatínica, 1 a 2 millones de unidades IM cada mes). En presencia de disnea, se restringe el consumo de sodio y se prescriben diuréticos orales; β bloqueadores; digitálicos o antagonistas de los conductos del calcio que limiten la frecuencia cardiaca (es decir, verapamilo o diltiazem), o digoxina disminuir el ritmo ventricular en caso de fibrilación auricular. Warfarina (con un INR ideal de 2.0 a 3.0) para pacientes con FA o antecedente de tromboembolia. En caso de FA reciente, contemplar la posibilidad de transformarla (por medios químicos o eléctricos) en ritmo sinusal, de preferencia después de ≥3 semanas de anticoagulación. Valvulotomía mitral en presencia de síntomas y de un orificio mitral ≤ ~1.5 cm^2. En la MS sin complicaciones, la técnica de elección es la valvuloplastia percutánea con globo y si es imposible, se realiza valvulotomía quirúrgica abierta (fig. 114-1).

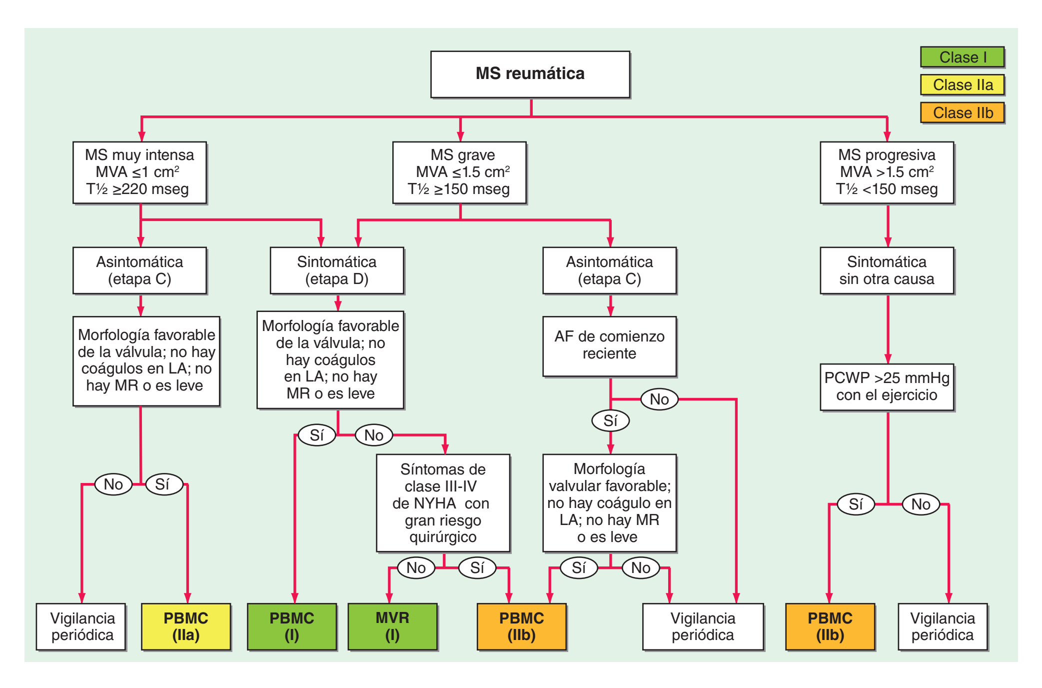


FIGURA 114-1 Tratamiento y asistencia en la estenosis mitral reumática. ***Abreviaturas:*** MR, insuficiencia mitral; MS, estenosis mitral; MVA, área de la válvula mitral; MVR, cirugía de la válvula mitral (reparación o remplazo); NYHA, New York Heart Association; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento; PMBC, comisurotomía percutánea mitral, con globo, y T1/2, semivida de presión. (Adaptado con autorización de: *RA Nishimura et al: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol 65:e57,2014.)*

INSUFICIENCIA MITRAL (MR)

Etiología

Prolapso de la válvula mitral (véase adelante), cardiopatía reumática, cardiopatía isquémica con disfunción del músculo papilar, dilatación del LV por cualquier causa, calcificación del anillo mitral, miocardiopatía hipertrófica, endocarditis infecciosa, congénita.

Manifestaciones clínicas

Fatiga, debilidad y disnea de esfuerzo. En la exploración física se observan: pulso carotídeo breve, de bajo volumen; choque de punta del LV, disminución de S_1: desdoblamiento amplio de S_2; es frecuente que haya S_3; soplo holosistólico intenso en la punta (de menor intensidad que el holosistólico de MR agudo e intenso), y a menudo un breve soplo proto-meso-diastólico por mayor flujo transvalvular.

Ecocardiografía

Hipertrofia auricular izquierda, LV hiperdinámico; la ecocardiografía con Doppler permite establecer el diagnóstico y valorar la magnitud de la MR y el grado de hipertensión pulmonar.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA MITRAL (FIG. 114-2)

En la MR grave o descompensada, debe proporcionarse el mismo tratamiento que para la insuficiencia cardiaca (cap. 124). En la MR aguda y grave, también son útiles los vasodilatadores intravenosos (p. ej., nitroprusiato). Los anticoagulantes están indicados en caso de fibrilación auricular. En lo que se refiere a MR primario y crónico, es apropiado el tratamiento quirúrgico, sea la reparación o reemplazo valvular, si la persona muestra síntomas o manifestaciones de disfunción progresiva de LV (p. ej., fracción de expulsión de LV [LVEF] ≤60% o un diámetro LV telesistólico por ecografía ≥40 mm). Es importante realizar la operación antes de que surjan síntomas de insuficiencia cardiaca crónica. Las personas con MR isquémico funcional pueden necesitar de la revascularización de arteria coronaria junto con la reparación valvular. La MR no isquémica funcional causada por ventrículomegalia izquierda con disminución de la función contráctil debe tratarse con procedimientos intensivos contra la insuficiencia cardiaca y consideración de la posibilidad de resincronización cardiaca (cap. 124).

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL (MVP)

Etiología

Por lo general, es idiopático; algunas veces acompaña el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos.

Histopatología

Tejido redundante en la válvula mitral con degeneración mixedematosa y cuerdas tendinosas alargadas.

Manifestaciones clínicas

Predomina en mujeres. En la mayor parte de los casos, el MVP es asintomático. Por lo general, los síntomas son dolor torácico indefinido y arritmias supraventriculares y ventriculares. La complicación principal es la MR grave que causa insuficiencia ventricular izquierda. En muy pocas ocasiones se depositan émbolos de plaquetas y fibrina en la válvula. La muerte súbita es *muy poco común*.

Exploración física

Chasquido mesosistólico o telesistólico seguido de un soplo telesistólico en la punta; se acentúa con la maniobra de Valsalva y disminuye al ponerse en cuclillas y con el ejercicio isométrico (cap. 110).

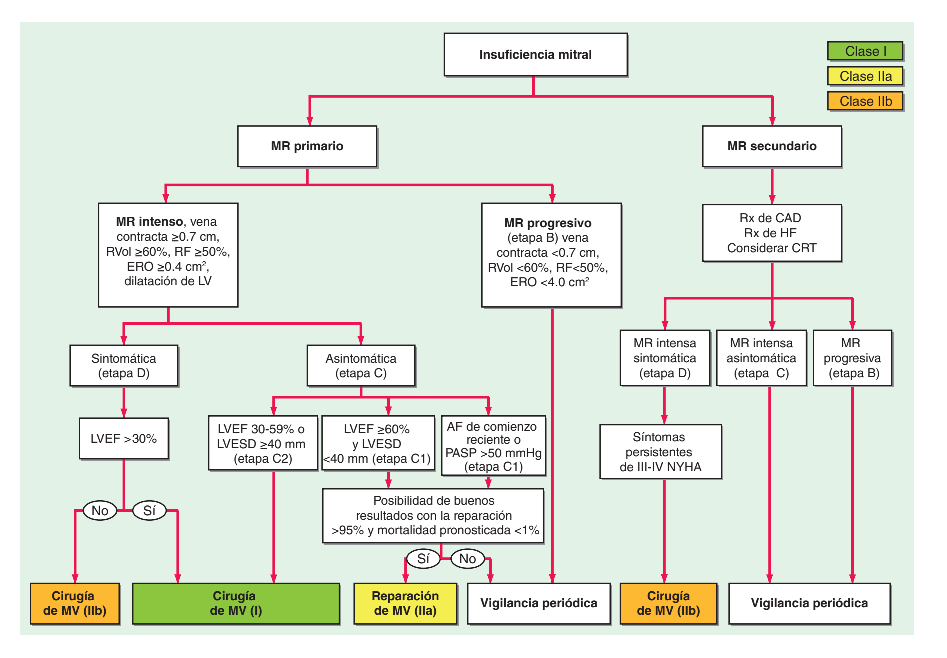


FIGURA 114-2 Tratamiento de la insuficiencia mitral. (***Abreviaturas:*** CAD, arteriopatía coronaria; CRT, tratamiento de resincronización cardiaca; ERO, orificio de reflujo efectivo; HF, insuficiencia cardiaca; LVEF, fracción de expulsión de ventrículo izquierdo; LVESD, dimensión telesistólica de ventrículo izquierdo; MR, insuficiencia mitral; MV, válvula mitral; MVR, reemplazo de válvula mitral; NYHA, New York Heart Association; PASP, presión sistólica de arteria pulmonar; RF, fracción de reflujo; RVol, volumen de reflujo y RX, tratamiento. Se prefiere la reparación de la válvula mitral y no MVR, en la medida de lo posible. (Adaptado con autorización de: *RA Nishimura et al: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol 65:e57,2014.)*

Ecocardiografía

Se observa desplazamiento telesistólico en sentido posterior de una o ambas valvas mitrales.

TRATAMIENTO PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

Es necesario tranquilizar a los individuos asintomáticos. Los β bloqueadores reducen las molestias torácicas y las palpitaciones. Está indicado administrar profilaxia contra endocarditis infecciosa sólo cuando hay antecedente de esta infección. En caso de insuficiencia mitral grave, se realiza la reparación o la sustitución quirúrgica de la válvula; se administra ácido acetilsalicílico o anticoagulantes a los pacientes con antecedentes de isquemia cerebral transitoria (TIA) o embolia.

ESTENOSIS AÓRTICA (AS)

Etiología

Las más frecuentes son: 1) calcificación degenerativa de una válvula bicúspide congénita; 2) deterioro crónico de una válvula de tres valvas y 3) cardiopatía reumática (casi siempre se relaciona con cardiopatía reumática *mitral*).

Síntomas

Los síntomas principales son disnea, angina y síncope; aparecen varios años después de la obstrucción y hay un área valvular aórtica ≤1.0 cm^2.

Exploración física

Pulsos arteriales débiles y tardíos con frémito carotídeo. A_2 suave o ausente; S_4 frecuente. Murmullo sistólico crescendo-decrescendo, a menudo con frémito sistólico. El soplo suele ser más intenso en el segundo espacio intercostal derecho, con irradiación a las carótidas y, a veces, al vértice (*fenómeno de Gallavardin*).

Electrocardiograma

A menudo, éste revela hipertrofia ventricular izquierda, pero no ayuda a pronosticar el gradiente.

Ecocardiografía

Muestra engrosamiento de la pared del LV, calcificación y engrosamiento de las cúspides valvulares aórticas con abertura sistólica reducida. La dilatación y la menor contracción del LV indican un pronóstico sombrío. El estudio Doppler permite calcular el gradiente y el área valvular.

TRATAMIENTO ESTENOSIS AÓRTICA (FIG. 114-3)

Se debe evitar la actividad extenuante en la AS grave, incluso durante la fase asintomática. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca es el tradicional (cap. 124), pero los vasodilatadores se utilizan con cautela en pacientes con estenosis avanzada. Se lleva a cabo sustitución valvular en los adultos con síntomas por AS y evidencia hemodinámica de obstrucción pronunciada. Una técnica alternativa en el caso de pacientes con riesgo quirúrgico excesivo o prohibitivo es la implantación de una válvula aórtica transcatéter.

INSUFICIENCIA AÓRTICA (AR)

Etiología

Valvulares: reumática (en especial, si la enfermedad mitral reumática está presente), válvula bicúspide, endocarditis. *Raíz aórtica dilatada*: dilatación por necrosis quística de la media, disección aórtica, espondilitis anquilosante o sífilis. Setenta y cinco por ciento de los pacientes son varones.

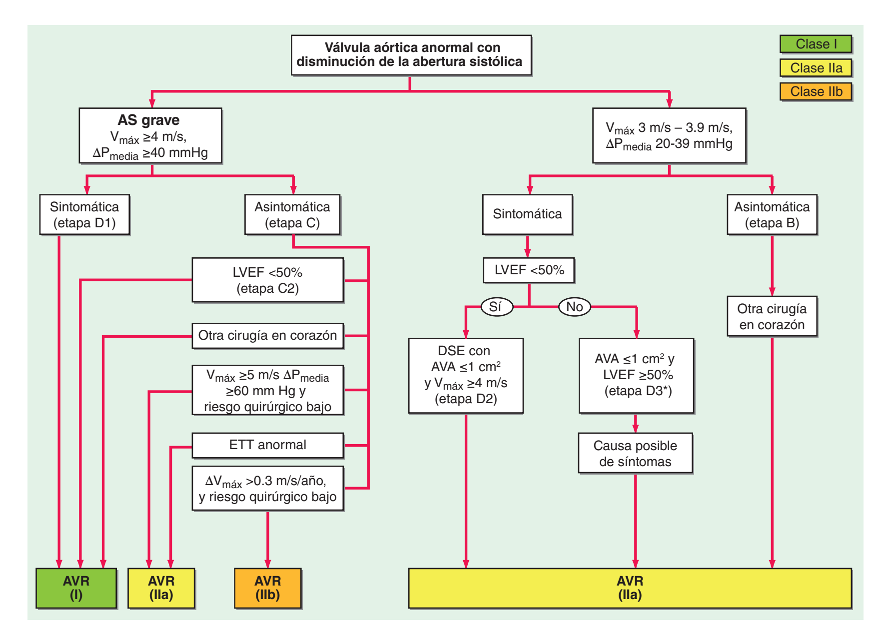


FIGURA 114-3 Algoritmo para el tratamiento de la estenosis aórtica (AS). Véase la figura 283-2, p. 1533 en HPIM 19a ed. para la explicación de las etapas específicas de la evolución A-D de la enfermedad. (***Abreviaturas:*** AS, estenosis aórtica; AVA, área de válvula aórtica; AVR, reemplazo de válvula aórtica por técnicas quirúrgicas o transcatéter; DSE, ecocardiografía con dobutamina; ETT, prueba de esfuerzo con banda sin fin; LVEF, fracción de expulsión de ventrículo izquierdo; ΔP_{media}, gradiente de presión media y $V_{máx}$, velocidad máxima. (Adaptado con autorización de: *RA Nishimura et al: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol 65:e57,2014.*)

Manifestaciones clínicas

Disnea de esfuerzo y conciencia del latido cardiaco, angina de pecho y signos de insuficiencia ventricular izquierda. Presión diferencial amplia, pulso de máquina, pulsaciones capilares (signo de Quincke), A_2 suave o ausente, S_3 frecuente. Soplo diastólico decreciente a lo largo del borde esternal izquierdo (pero a lo largo del borde esternal derecho por dilatación aórtica). En el caso de AR grave y agudo, típicamente no hay ensanchamiento de la tensión diferencial y el soplo diastólico suele ser breve (p. ej., aparece sólo en el comienzo de la diástole) y suave.

Electrocardiograma y radiografía de tórax

Hipertrofia ventricular izquierda.

Ecocardiografía

Hipertrofia auricular izquierda, hipertrofia ventricular izquierda; aleteo diastólico de alta frecuencia de la válvula mitral. Algunas veces las valvas aórticas no se unen. El estudio Doppler permite identificar y medir la AR. La resonancia magnética del corazón en imágenes es útil, si los datos de la ecografía son inadecuados.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA AÓRTICA

Se usa el régimen terapéutico tradicional para la insuficiencia ventricular izquierda (cap. 124). Se recomiendan vasodilatadores (nifedipina de acción prolongada o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE]) como antihipertensivos. Es mejor no usar β bloqueadores que prolongan el llenado diastólico. Habrá que realizar reemplazo quirúrgico de válvulas en pacientes con AR grave cuando surjan síntomas o en sujetos asintomáticos con disfunción de LV (p. ej., LVEF <50%, diámetro telesistólico >50 mm o disminución diastólica de LV >65 mm), según lo señalen estudios imagenológicos.

ESTENOSIS TRICÚSPIDE (TS)

Etiología

Por lo general, es de origen reumático; predomina en mujeres; casi siempre se acompaña de MS.

Manifestaciones clínicas

Hepatomegalia, ascitis, edema, ictericia, distensión de la yugular con *y* descendente y lenta (cap. 110). Retumbo diastólico a lo largo del borde esternal izquierdo que aumenta con la inspiración y se acompaña de un componente presistólico intenso. La radiografía de tórax revela hipertrofia auricular derecha y de la vena cava superior. En la ecocardiografía Doppler, se observa engrosamiento valvular y separación deficiente de las valvas y es posible calcular el gradiente transvalvular.

TRATAMIENTO ESTENOSIS TRICÚSPIDE

En los casos graves, está indicada la intervención quirúrgica, que consiste en reparación o sustitución valvular.

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA (TR)

Etiología

Casi siempre es funcional y consecutiva a una dilatación pronunciada del ventrículo derecho de cualquier causa y suele acompañarse de hipertensión pulmonar.

Manifestaciones clínicas

Insuficiencia ventricular derecha grave con edema, hepatomegalia y ondas *v* prominentes en el pulso venoso yugular con descenso *y* rápido (cap. 110). Soplo sistólico a lo largo del borde esternal izquierdo que aumenta con la inspiración. La ecocardiografía Doppler confirma el diagnóstico y permite calcular la gravedad.

TRATAMIENTO **INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA**

Tratamiento intensivo con diuréticos en caso de que existan signos de insuficiencia cardiaca derecha. En los enfermos más graves (en ausencia de hipertensión pulmonar pronunciada), el tratamiento quirúrgico consiste en anuloplastia tricúspide o sustitución valvular.



Para una revisión más detallada, véase O'Gara PT, Loscalzo J: Valvulopatía aórtica, cap. 283, p. 1528; Valvulopatía mitral, cap. 284, p. 1539; Valvulopatía tricuspídea y pulmonar, cap. 285, p. 1547; Valvulopatía múltiple y mixta, cap. 286, p. 1550, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

115 Miocardiopatías y miocarditis

Las miocardiopatías son enfermedades primarias del músculo cardiaco. En el **cuadro 115-1**, se resumen las principales manifestaciones distintivas de los tres tipos principales de miocardiopatía. En el **cuadro 115-2**, se detalla la valoración inicial exhaustiva de las miocardiopatías sospechadas.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA (CMP)

Dilatación simétrica del ventrículo izquierdo (LV) con disminución de la función sistólica contráctil; a menudo se afecta el ventrículo derecho (RV).

Etiología

Hasta 33% de los pacientes tiene una modalidad familiar, incluidos los casos por mutaciones en genes que codifican proteínas sarcoméricas. Otras causas son miocarditis previa, toxinas (etanol, ciertos antineoplásicos [doxorrubicina, trastuzumab, imatinib]), trastornos del tejido conjuntivo, distrofias musculares, "periparto". La alteración de la función del ventrículo izquierdo por coronariopatía grave o infarto o insuficiencia aórtica o mitral crónica puede tener manifestaciones similares.

Síntomas

Insuficiencia cardiaca congestiva (**cap. 124**); puede haber taquiarritmias y embolias periféricas a partir de un trombo mural en el ventrículo izquierdo.

Exploración física

Hay distensión venosa yugular (JVD), estertores, punta del LV difusa y discinética, S_3, hepatomegalia y edema periférico; los soplos por insuficiencia mitral y tricuspídea son frecuentes.

Electrocardiograma

El bloqueo de rama izquierda y las anomalías en ST y la onda T son frecuentes.

Radiografía de tórax

A menudo hay cardiomegalia, redistribución vascular y derrames pulmonares.

CUADRO 115-1 Presentación con miocardiopatía sintomática

	Dilatada	Restrictiva	Hipertrófica
Fracción de expulsión (normal >55%)	Por lo general <30% cuando los síntomas son graves	25-50%	> 60%
Dimensión diastólica del ventrículo izquierdo (normal <55 mm)	≥60 mm	<60 mm (puede estar reducida)	A menudo reducida
Espesor de la pared del ventrículo izquierdo	Normal o reducido	Normal o aumentado	Muy incrementado
Tamaño de la aurícula	Aumentado	Aumentado; puede ser masivo	Aumentado
Insuficiencia valvular	Relacionada con la dilatación anular	Relacionada con afección endocárdica; insuficiencias mitral y tricuspídea frecuentes, raras veces grave	Relacionada con la interacción válvula-tabique; insuficiencia mitral
Primeros síntomas frecuentes	Intolerancia al ejercicio	Intolerancia al ejercicio, retención de líquidos temprana	Intolerancia de esfuerzo; puede haber dolor torácico
Síntomas congestivos[a]	Izquierdos antes que derechos, excepto que los derechos son prominentes en adultos jóvenes	A menudo predominan los del lado derecho	Puede presentarse congestión del lado izquierdo en una etapa tardía
Arritmia	Taquiarritmia ventricular; bloqueo de conducción en enfermedad de Chagas y algunas familias Fibrilación auricular	Ventricular infrecuente excepto en caso de bloqueo de la conducción por sarcoidosis en la sarcoidosis y la amiloidosis. Fibrilación auricular	Taquiarritmias ventriculares; fibrilación auricular

[a] Síntomas de congestión pulmonar del lado izquierdo: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna. Síntomas del lado derecho de congestión sistémica frente a congestión pulmonar: molestias al encorvarse, distensión hepática y abdominal, edema periférico.

Ecocardiograma, CT y MRI cardiacas

Hay crecimiento del LV y del RV con alteración generalizada de la contracción. Las anomalías *regionales* en el movimiento de la pared sugieren coronariopatía y no miocardiopatía primaria.

Péptido natriurético cerebral (BNP)

Su concentración se incrementa en la insuficiencia cardiaca y la miocardiopatía, pero no en individuos con disnea por enfermedad pulmonar.

TRATAMIENTO MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca congestiva (cap. 124): diurético para la sobrecarga de volumen; es preferible el régimen vasodilatador con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); está demostrado que un antagonista del receptor para angiotensina o la combinación de hidralazina-nitrato limitan la progresión de la enfermedad y mejoran la longevidad. Se agrega un β bloqueador a la mayoría de los pacientes. Se considera la administración de un antagonista de aldosterona en pacientes en insuficiencia cardiaca de clases II-IV y uso de anticoagulantes por largo tiempo en caso de que haya fibrilación auricular

CUADRO 115-2 Valoración inicial de la miocardiopatía
Valoración clínica
Antecedentes detallados y exploración física para identificar trastornos cardiacos y no cardiacos[a]
Antecedente familiar detallado de insuficiencia cardiaca, miocardiopatía, miopatía esquelética, trastornos de la conducción y taquiarritmias, muerte súbita
Antecedente de alcoholismo, toxicomanías, quimioterapia o radioterapia[a]
Valoración de la capacidad para llevar a cabo actividades sistemáticas y deseadas[a]
Valoración de la volemia, la presión arterial ortostática y el índice de masa corporal[a]
Valoración de laboratorio
Electrocardiograma[a]
Radiografía de tórax[a]
Ecocardiografía bidimensional y Doppler[a]
Imágenes por resonancia magnética en busca de inflamación y fibrosis del miocardio
Química sanguínea:
Sodio,[a] potasio,[a] calcio,[a] magnesio[a] séricos
Glucemia en ayuno (glucohemoglobina en DM)
Creatinina,[a] nitrógeno de la urea sanguínea[a]
Albúmina,[a] proteína total,[a] pruebas funcionales hepáticas[a]
Lipidograma
Hormona estimulante de tiroides[a]
Hierro sérico, saturación de transferrina
Análisis de orina
Hematología:
Hemoglobina/hematócrito[a]
Recuento de leucocitos con diferencial[a] que incluye eosinófilos
Velocidad de eritrosedimentación
Valoración inicial sólo en pacientes seleccionados para un posible diagnóstico específico
Títulos para infección en caso de sospecha clínica:
Viral aguda (coxsackievirus, echovirus, virus de la gripe)
Virus de inmunodeficiencia humana
Enfermedad de Chagas, enfermedad de Lyme, toxoplasmosis
Cateterismo con angiografía coronaria en pacientes con angina de pecho con indicaciones para intervención[a]
Pruebas serológicas para enfermedades reumáticas activas
Biopsia endomiocárdica incluida muestra para microscopio electrónico cuando se sospeche diagnóstico específico con repercusiones terapéuticas
Detección para alteraciones respiratorias durante el sueño

[a] Nivel I recomendaciones de los *Practice Guidelines for Chronic Heart Failure in the adult* de la ACC/AHA.
Fuente: SA Hunt *et al*.: *Circulation* 112:2205.

acompañante (AF), embolia previa, o en fecha reciente un gran MI anterior. Los antiarrítmicos (p. ej., amiodarona o dofetilida) quizá sean útiles para mantener el ritmo sinusal en pacientes con AF. Valorar cardioversor desfibrilador implantado en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III o mayor y LVEF <35%. En los que tienen insuficiencia cardiaca de clase III-IV persistente, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF) <35% y duración de QRS >120 ms y valorar electromarcación biventricular. Es posible una prueba con fármacos inmunodepresores si hay miocarditis activa en la biopsia del RV (esto es motivo de controversia, ya que no se

ha demostrado la eficacia a largo plazo). En algunos individuos, se considera el trasplante cardiaco.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

El aumento de la "rigidez" miocárdica afecta la relajación ventricular; las presiones ventriculares diastólicas se elevan. Las causas incluyen enfermedad infiltrativa (amiloide, sarcoide, hemocromatosis, trastornos eosinofílicos), fibrosis endomiocárdica, enfermedad de Fabry y antecedente de radiación mediastínica.

Síntomas

El cuadro surge típicamente en caso de insuficiencia cardiaca y con predominio del lado derecho.

Exploración física

Signos de insuficiencia cardiaca derecha: JVD, hepatomegalia, edema periférico, soplo de insuficiencia tricuspídea. El S_4 es común.

Electrocardiograma

Voltaje bajo en la derivación de la extremidad, taquicardia sinusal, anomalías en ST y onda T.

Radiografía de tórax

Crecimiento leve del LV.

Ecocardiograma, CT, MRI cardiacas

Crecimiento auricular bilateral; aumento del espesor ventricular ("patrón punteado") en la enfermedad infiltrativa, sobre todo amiloidosis. La función sistólica casi siempre es normal, aunque puede estar un poco reducida.

Cateterismo cardiaco

Aumento en las presiones diastólicas del LV y el RV con patrón de "declive y meseta"; la biopsia del RV ayuda a detectar alguna enfermedad infiltrativa (la biopsia rectal o de cojinete adiposo es útil en el diagnóstico de amiloidosis).

Nota: es preciso distinguir la miocardiopatía restrictiva de la constrictiva, que casi siempre puede corregirse por medios quirúrgicos. La CT o la MRI muestran engrosamiento del pericardio en >80% de personas con pericarditis constrictiva.

TRATAMIENTO MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

La restricción de sal y la administración de diuréticos aminoran la congestión pulmonar y sistémica. *Nota:* en la amiloidosis aumenta la sensibilidad a los digitálicos. A menudo está indicada la anticoagulación, sobre todo en caso de endomiocarditis eosinofílica. Para conocer el tratamiento específico de la hemocromatosis y la sarcoidosis, véanse los capítulos 428 y 390, respectivamente, en HPMI-19.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Hipertrofia ventricular izquierda marcada, a menudo asimétrica, sin hipertensión subyacente o valvulopatía. La función sistólica casi siempre es normal, el aumento en la rigidez del LV aumenta las presiones de llenado diastólico. Por lo general, se debe a mutaciones en las proteínas sarcoméricas (transmisión autosómica dominante).

Síntomas

Los causados por aumento de la presión diastólica, obstrucción infundibular dinámica del LV (si existe) y arritmias; disnea de esfuerzo, angina y presíncope; puede haber muerte súbita.

Exploración física

Pulso carotídeo enérgico con pulso bisférico; S_4, soplo sistólico áspero sobre el borde esternal izquierdo, soplo silbante de insuficiencia mitral en la punta; cambios en el soplo con maniobras de Valsalva y otras que disminuyen el llenado de LV (cap. 110).

Electrocardiograma

Hipertrofia del LV con ondas Q prominentes "del tabique", en las derivaciones I, aVL, V_{5-6}. Muchas veces se detectan periodos de fibrilación auricular o taquicardia ventricular con el monitor Holter.

Ecocardiograma

Hipertrofia del LV, a menudo con afectación asimétrica, sobre todo del tabique o el ápice; la función contráctil del LV suele ser excelente con un volumen telesistólico pequeño. Si hay obstrucción infundibular del LV, habrá movimiento sistólico anterior (SAM) de la válvula mitral y cierre parcial mesosistólico de la válvula aórtica. El estudio Doppler muestra flujo sanguíneo acelerado sistólico temprano a través de la salida del ventrículo izquierdo.

TRATAMIENTO MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Debe evitarse el ejercicio extenuante. Se usan bloqueadores β, verapamilo, diltiazem o disopiramida de forma individual para reducir los síntomas. La digoxina, otros inotrópicos, los diuréticos y los vasodilatadores casi siempre están *contraindicados*. Es necesaria la antibioticoterapia profiláctica para endocarditis (cap. 80) sólo en individuos con antecedente de endocarditis. Los antiarrítmicos, en especial amiodarona, pueden suprimir las arritmias auricular y ventricular. Sin embargo, hay que valorar el cardioversor desfibrilador implantable en pacientes con alto riesgo, por ejemplo, con antecedente de síncope o de paro cardiaco revertido, taquicardia ventricular no sostenida, hipertrofia ventricular izquierda (LVH) intensa (>3 cm), hipotensión de esfuerzo o antecedente familiar de muerte súbita. En algunos pacientes, se puede reducir el gradiente del infundíbulo del ventrículo izquierdo mediante un infarto septal controlado con inyección de etanol en la arteria septal. La miectomía quirúrgica tal vez sea útil en enfermos que no responden al tratamiento médico.

MIOCARDITIS

La inflamación del miocardio que a veces evoluciona y llega a miocardiopatía dilatada crónica, proviene más a menudo de infecciones virales agudas (como las causadas por parvovirus, herpes virus humano 6, virus de Epstein-Barr, virus coxsackie, adenovirus). También puede aparecer miocarditis en individuos con infección por VIH, hepatitis C o enfermedad de Lyme. La enfermedad de Chagas es causa frecuente de miocarditis en áreas endémicas de América del Centro y del Sur. Entre las causas no infecciosas de miocarditis está la enfermedad granulomatosa (como sarcoide, miocarditis de células gigantes), entidad que debe considerarse si el cuadro inicial de insuficiencia cardiaca tiene como elementos predominantes VT o bloqueos de conducción, en ausencia de CAD.

Anamnesis

Hay fiebre, fatiga, palpitaciones; si ocurre disfunción del LV, se presentan manifestaciones de insuficiencia cardiaca. La miocarditis viral puede ir precedida de infección de las vías respiratorias altas.

Exploración física

Hay fiebre, taquicardia, S_1 suave; con frecuencia hay S_3.

Laboratorio

Pueden incrementarse la isoenzima MB de la creatina cinasa y las troponinas cardiacas en ausencia de infarto del miocardio; puede haber aumento en los títulos de anticuerpos antivirales en la fase de convalecencia.

Electrocardiograma

Anomalías transitorias del ST y la onda T.

Radiografía de tórax

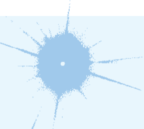
Cardiomegalia.

Ecocardiografía y MRI cardiaca

Depresión de la función del LV; derrame pericárdico si también hay pericarditis. La MRI muestra intensificación con el contraste.

TRATAMIENTO MIOCARDITIS

Reposo; se trata igual que la insuficiencia cardiaca (cap. 124); no se ha demostrado la eficacia del tratamiento inmunodepresor (p. ej., corticosteroides) en trastornos aislados, como la sarcoidosis y la miocarditis de células gigantes. En los casos fulminantes, quizá sea necesario el trasplante cardiaco.



Para una revisión más detallada, véase Lakdawala NK, Stevenson LW, Loscalzo J: Miocardiopatía y miocarditis, cap. 287, p. 1553, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

116 Enfermedad pericárdica

PERICARDITIS AGUDA

Etiología (cuadro 116-1)

Anamnesis

Dolor torácico, que puede ser intenso, parecido al infarto agudo del miocardio, pleurítico y postural (se alivia al inclinarse hacia adelante); con frecuencia hay fiebre y palpitaciones. Tal vez no ocurra el dolor característico en la pericarditis de evolución lenta (p. ej., tuberculosa, posradiación, neoplásica, urémica).

Exploración física

Pulso rápido o irregular, frote pericárdico áspero que varía en intensidad y es más intenso con el paciente sentado e inclinado adelante.

Electrocardiograma (cuadro 116-2 y fig. 116-1)

Por lo general, hay elevación difusa de ST (concavidad superior) en todas las derivaciones, salvo en VR y V_1; puede haber depresión del segmento PR (o elevación de PR en la derivación aVR o ambas); *días* más tarde (a diferencia del MI agudo), ST regresa al patrón inicial y aparece inversión de la onda T. Es factible que surjan extrasístoles auriculares y fibrilación auricular. Diferenciarlo del trazo electrocardiográfico de repolarización temprana (ER) (cociente de elevación de ST/altura de onda T <0.25 en ER, pero >0.25 en pericarditis).

CUADRO 116-1 Causas de pericarditis
"Idiopática"
Infecciones (sobre todo virales)
Enfermedad del tejido conjuntivo (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico)
Después de la lesión cardiaca (p. ej., intervención quirúrgica cardiaca o el infarto del miocardio)
Uremia
Neoplasias
Radioterapia mediastínica
Reacción farmacológica (p. ej., procainamida, hidralazina)

Radiografía de tórax

Aumento del tamaño de la silueta cardiaca si hay derrame pericárdico voluminoso (>250 mL).

Ecocardiograma

Es la prueba más accesible para la detección de derrame pericárdico, que a menudo acompaña a la pericarditis aguda.

TRATAMIENTO PERICARDITIS AGUDA

Ácido acetilsalicílico, 650 a 975 mg c/6 h u otro antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) (p. ej., ibuprofeno, 400 a 600 mg c/6 h o indometacina, 25 a 50 mg c/8 h); además de la colquicina a dosis de 0.6 mg c/12 h puede resultar beneficiosa y reducir la frecuencia de recurrencias. Para el dolor *resistente e intenso*, glucocorticoides (p. ej., prednisona). El dolor intratable y prolongado o los episodios recurrentes frecuentes a veces amerita pericardiectomía. Los anticoagulantes están relativamente contraindicados en la pericarditis aguda por el riesgo de hemorragia pericárdica.

TAPONAMIENTO CARDIACO

Trastorno que pone en peligro la vida, causado por la acumulación de líquido pericárdico a presión; dificulta el llenado de las cavidades cardiacas y disminuye el gasto cardiaco.

CUADRO 116-2 Electrocardiograma en la pericarditis aguda en comparación con elevación de ST en el infarto agudo del miocardio

Elevación del segmento ST	Derivaciones ECG afectadas	Evolución de ST y ondas T	Depresión del segmento PR
Pericarditis			
Concavidad superior	Se afectan todas las derivaciones, salvo aVR y V_1	ST permanece alto por varios días; cuando ST regresa al patrón inicial, las ondas T se invierten	Sí, en la mayoría
MI agudo con elevación de ST			
Convexidad superior	Elevación de ST sólo en la región infartada; depresión recíproca de ST en las derivaciones opuestas	Tratamientos de reperfusión sin éxito: las ondas T se invierten, mientras que ST permanece elevado, seguido de desarrollo de onda Q	No

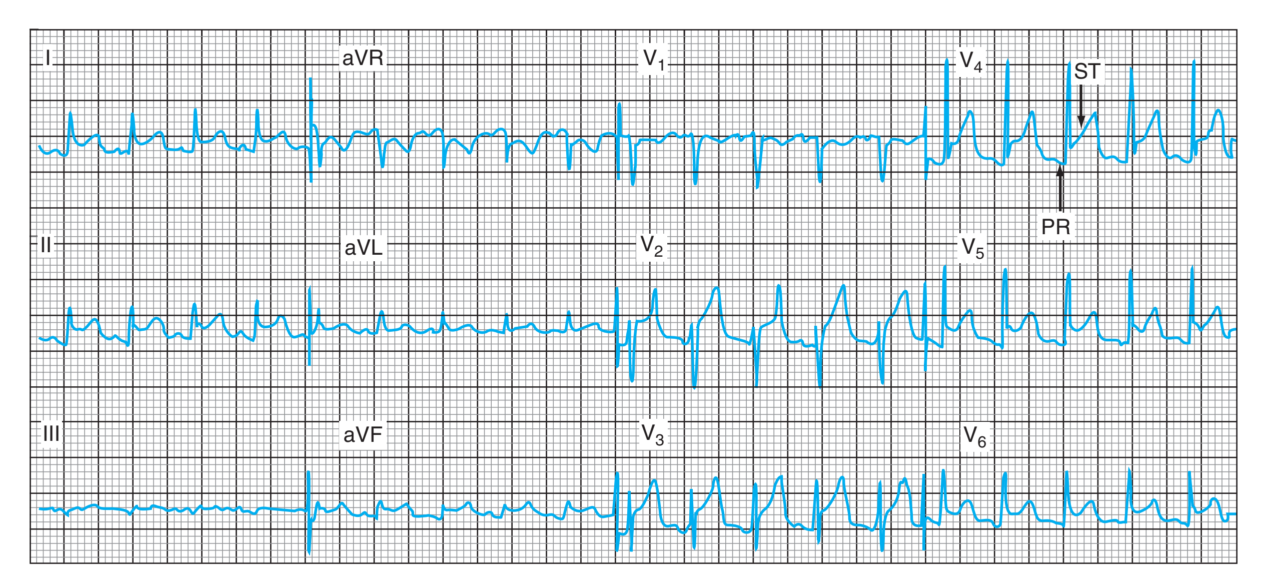


FIGURA 116-1 Electrocardiograma en la pericarditis aguda. Nótese la elevación difusa del segmento ST y la depresión del segmento PR.

Etiología

Pericarditis previa (más a menudo tumor metastásico, uremia, pericarditis viral o idiopática), traumatismo cardiaco o perforación miocárdica durante procedimientos intravasculares.

Anamnesis

La hipotensión puede aparecer de forma súbita; los síntomas subagudos incluyen disnea, debilidad y confusión.

Exploración física

Hay taquicardia, hipotensión, pulso paradójico (descenso inspiratorio >10 mmHg en la presión arterial sistólica), distensión venosa yugular con conservación del descenso *x*, pero con pérdida del descenso *y*; ruidos cardiacos apagados. Si el taponamiento es subagudo, muchas veces hay edema periférico, hepatomegalia y ascitis.

Electrocardiograma

Voltaje bajo en las derivaciones de las extremidades; los derrames grandes causan alternancia eléctrica (tamaño alternante del complejo QRS por balanceo del corazón).

Radiografía de tórax

Crecimiento de la silueta cardiaca, si el derrame es voluminoso (>250 mL).

Ecocardiograma

Movimiento balanceante del corazón dentro de un derrame voluminoso; alteración respiratoria importante de la dimensión del ventrículo derecho, con colapso de la aurícula y el ventrículo derechos durante la diástole. El estudio Doppler muestra variación respiratoria marcada de la velocidad del flujo transvalvular.

Cateterismo cardiaco

Confirma el diagnóstico. Se detecta mayor presión pericárdica con igualamiento de las presiones diastólicas en todas las cámaras cardiacas.

TRATAMIENTO TAPONAMIENTO CARDIACO

Pericardiocentesis inmediata y expansión del volumen intravenoso.

PERICARDITIS CONSTRICTIVA

Trastorno en el cual un pericardio rígido altera el llenado cardiaco y ocasiona elevación de las presiones venosas sistémica y pulmonar y disminución del gasto cardiaco. Es consecuencia de la cicatrización en algunos pacientes con pericarditis previa. Las causas potenciales incluyen infecciones virales, tuberculosis (sobre todo en países en desarrollo), intervención quirúrgica cardiaca previa, trastornos vasculares de la colágena, uremia, pericarditis neoplásica y pericarditis por radiación.

Anamnesis

Inicio gradual de disnea, fatiga, edema de pies, hinchazón abdominal; son infrecuentes los síntomas de insuficiencia del ventrículo izquierdo (LV).

Exploración física

Taquicardia, distensión venosa yugular (prominente y descendente), con aumentos adicionales durante la inspiración (signo de Kussmaul); la hepatomegalia, la ascitis y el edema periférico son frecuentes; a veces se escucha un ruido diastólico agudo, "golpe pericárdico" después de S_2.

Electrocardiograma

Voltaje bajo en las derivaciones de las extremidades; muchas veces hay arritmias auriculares.

CUADRO 116-3 Características no penetrantes que permiten diferenciar entre la pericarditis constrictiva y la miocardiopatía restrictiva

	Pericarditis constrictiva	Miocardiopatía restrictiva
Datos de la exploración física		
Signo de Kussmaul	Presente	A veces está presente
"Toque pericárdico"	Puede estar presente	Ausente
Radiografía de tórax		
Calcificación pericárdica	Puede estar presente	Ausente
Datos de ecocardiografía		
Engrosamiento del pericardio	Presente	Ausente
Engrosamiento del pericardio	Ausente	Suele estar presente
Variación intensa de las velocidades transvalvulares	Presente	Ausente
CT o MRI		
Engrosamiento del pericardio	Presente	Ausente

Radiografía de tórax

Se observa más a menudo en el borde de calcificación pericárdica en la pericarditis tuberculosa.

Ecocardiograma

Pericardio engrosado, contracción ventricular normal; paro súbito en el llenado ventricular en la diástole temprana. Con frecuencia hay dilatación de la vena cava inferior. Son típicos los efectos drásticos de la respiración: durante la inspiración el tabique interventricular se desvía a la izquierda, con una disminución marcada de la velocidad del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral; el patrón se invierte durante la espiración.

CT o MRI

Son técnicas más precisas que el ecocardiograma para demostrar el engrosamiento del pericardio (está presente en >80% de los pacientes de pericarditis constrictiva).

Cateterismo cardiaco

Se igualan las presiones diastólicas en todas las cavidades; los trazos de presión ventricular muestran una apariencia de "declive y meseta". Debe distinguirse de la miocardiopatía restrictiva (cuadro 116-3).

TRATAMIENTO PERICARDITIS CONSTRICTIVA

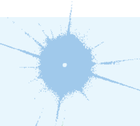
Separación quirúrgica del pericardio. Hay mejoría progresiva con el paso de los meses.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Derrame pericárdico asintomático de causa desconocida

Si la anamnesis y la exploración física cuidadosas no sugieren la causa, las siguientes medidas pueden conducir al diagnóstico.

- Prueba para tuberculosis (cap. 94)
- Medición de albúmina sérica y proteína urinaria (síndrome nefrótico)

- Cuantificación de creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) (uremia)
- Pruebas de función tiroidea (mixedema)
- Anticuerpos antinucleares (lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades vasculares de la colágena)
- Búsqueda de un tumor primario (sobre todo pulmonar y mamario)



Para una revisión más detallada, véase Braunwald E: Enfermedades del pericardio, cap. 288, p. 1571, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

117 Hipertensión

DEFINICIÓN

Aumento crónico de la presión arterial (sistólica ≥140 mmHg o diastólica ≥90 mmHg); la causa se desconoce en 80 a 95% de los casos ("hipertensión esencial"). Siempre debe tenerse en cuenta alguna modalidad corregible de hipertensión secundaria, sobre todo en pacientes <30 años o que se vuelven hipertensos después de los 55 años de edad. La hipertensión sistólica aislada (sistólica ≥140, diastólica <90 mmHg) es más frecuente en sujetos de edad avanzada, por disminución de la distensibilidad vascular.

HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

Estenosis de la arteria renal (hipertensión renovascular)

Se produce por aterosclerosis (varones de edad avanzada) o por displasia fibromuscular (mujeres jóvenes). Se presenta con hipertensión de inicio reciente, resistente al tratamiento antihipertensor habitual. Hay un soplo abdominal en 50% de los casos, a menudo audible; puede haber hipopotasemia ligera por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Enfermedad del parénquima renal

Aumento de creatinina sérica o resultados anormales en el análisis de orina, con proteínas, células o cilindros.

Coartación aórtica

Se presenta en niños o adultos jóvenes (incluye 35% de pacientes con síndrome de Turner); por lo general, la constricción está en la aorta, en el origen de la arteria subclavia izquierda. La exploración muestra pulsos femorales disminuidos y retrasados; hay un soplo sistólico tardío que se escucha mejor sobre la parte intermedia de la espalda. La radiografía torácica revela indentación de la aorta al nivel de la coartación y muesca en la costilla (por el surgimiento de flujo arterial colateral).

Feocromocitoma

Es un tumor secretor de catecolamina, casi siempre en la médula suprarrenal o el tejido paraganglionar fuera de las suprarrenales que se manifiesta como hipertensión paroxística o sostenida en pacientes jóvenes o de edad madura. Son frecuentes los episodios súbitos de cefalea, palpitaciones y diaforesis profusa. Los datos relacionados incluyen pérdida crónica de peso, *hipotensión* ortostática y alteración de la tolerancia a la glucosa. Los feocromocitomas pueden localizarse en la pared

vesical y manifestarse con síntomas por exceso de catecolaminas relacionados con la micción. El diagnóstico lo sugiere el aumento de la concentración de metanefrina plasmática o metabolitos urinarios de catecolamina en la orina obtenida durante 24 h (véase adelante). Luego, el tumor se localiza mediante CT o MRI.

Hiperaldosteronismo

Casi siempre se debe a un adenoma secretor de aldosterona o hiperplasia suprarrenal bilateral. Debe sospecharse su presencia cuando hay hipopotasemia en un individuo hipertenso que no toma diuréticos (cap. 171).

Otras causas

Anticonceptivos orales, apnea obstructiva del sueño (cap. 137), síndromes de Cushing y suprarrenogenital (cap. 171), enfermedad tiroidea (cap. 170), hiperparatiroidismo y acromegalia (cap. 168). En pacientes con hipertensión sistólica y presión amplia del pulso, considerar tirotoxicosis, insuficiencia aórtica (cap. 114) y fístula arteriovenosa sistémica.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Hipertensión

Anamnesis: Casi todos los pacientes permanecen asintomáticos. La hipertensión grave puede causar cefalea, mareo o visión borrosa.

Indicios de formas específicas de hipertensión secundaria: uso de fármacos (p. ej., anticonceptivos orales, glucocorticoides, descongestionantes, eritropoyetina, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina); paroxismos de cefalea, transpiración o taquicardia (feocromocitoma); antecedente de nefropatía o traumatismo abdominal (hipertensión renal); somnolencia diurna y ronquidos (apnea del sueño).

Exploración física: medir la presión arterial con un manguito de tamaño apropiado (un manguito grande para un brazo grande). Medirla en ambas extremidades superiores y en una pierna (en busca de coartación). Los signos de hipertensión incluyen cambios arteriolares en la retina (estrechamiento y torceduras); elevación ventricular izquierda, A_2 intenso, S_4. Los indicios sobre formas de hipertensión secundaria incluyen aspecto cushingoide, tiromegalia, soplo abdominal (estenosis arterial renal), pulsos femorales retrasados (coartación aórtica).

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Pruebas de detección para hipertensión secundaria: a todos los individuos con hipertensión documentada se les deben realizar las siguientes pruebas: 1) creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y análisis de orina (nefropatía parenquimatosa); 2) potasio sérico medido sin diuréticos (la hipopotasemia obliga al estudio de hiperaldosteronismo o estenosis arterial renal); 3) radiografía torácica (muesca costal o indentación de la parte distal del cayado aórtico en la coartación aórtica); 4) ECG (la hipertrofia ventricular izquierda sugiere hipertensión crónica); 5) otras pruebas sanguíneas útiles son: biometría hemática completa, glucosa, concentraciones de lípidos, calcio, ácido úrico, y 6) hormona estimulante de la tiroides, si se sospecha tiroidopatía.

Estudios complementarios: están indicados para diagnósticos específicos si las pruebas de detección resultan anormales o si la presión arterial no responde al tratamiento antihipertensor: 1) *estenosis arterial renal*, angiografía por resonancia magnética, captoprilo, gammagrafía con radionúclidos, ecografía renal doble, arteriografía renal; 2) *síndrome de Cushing*: prueba de supresión con dexametasona (cap. 171); 3) *feocromocitoma*: obtención de orina de 24 h para medición de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanillilmandélico, así como medición de metanefrina plasmática; 4) *hiperaldosteronismo primario*: actividad de renina plasmática deprimida e hipersecreción de aldosterona y ninguno cambia con la expansión de volumen, y 5) *nefropatía parenquimatosa* (cap. 139).

TRATAMIENTO HIPERTENSIÓN

Las modificaciones útiles en el estilo de vida incluyen reducción de peso (para alcanzar un índice de masa corporal [BMI] <25 kg/m^2); restricción de sodio; dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos con poca grasa; ejercicio periódico y moderación en el consumo de alcohol.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ESENCIAL (CUADRO 117-1 Y FIG.117-1) El objetivo es el control de la hipertensión con mínimos efectos secundarios. A menudo se requiere una combinación de fármacos con acciones complementarias. Los fármacos de primera elección incluyen diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas del receptor de angiotensina, antagonistas de los conductos de calcio y en ocasiones bloqueadores β. La presión arterial sistólica que se busca con el tratamiento debe ser <135 a 140 mmHg, con presión diastólica <80 a 85 mmHg.

Diuréticos A menudo son la base del ratamiento antihipertensor. Se prefieren las tiazidas sobre los diuréticos de asa por su efecto más prolongado; sin embargo, estos últimos son más potentes cuando la creatinina sérica es >2.5 mg/100 mL. Los principales efectos secundarios son hipopotasemia, hiperglucemia e hiperuricemia, que pueden reducirse al mínimo si se usan dosis bajas (p. ej., 6.25 a 50 mg al día de hidroclorotiazida). Los diuréticos son muy eficaces en personas de edad avanzada y en estadounidenses de raza negra. La prevención de la hipopotasemia es muy importante en pacientes que utilizan glucósidos digitálicos.

Inhibidores de la ACE y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB) II Los inhibidores de la ACE son bien tolerados y su frecuencia de efectos secundarios es baja. Pueden usarse solos o combinados con un diurético, antagonista del calcio o bloqueador β. Los efectos adversos son infrecuentes e incluyen angioedema (<1% de los pacientes; más común con inhibidores de la ACE que con ARB), hiperpotasemia e hiperazoemia (sobre todo en pacientes con concentraciones iniciales altas de creatinina sérica). Puede presentarse tos no productiva durante el curso del tratamiento en hasta 15% de los pacientes que reciben un inhibidor de ACE, lo cual indica la sustitución con un ARB (la tos no es un efecto secundario frecuente) o antihipertensores alternativos. Hay que tener en cuenta que la función renal puede deteriorarse con rapidez como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en pacientes con estenosis arterial renal bilateral.

Los complementos de potasio y los diuréticos ahorradores de potasio deben administrarse con cuidado si se usan también inhibidores de la ACE o ARB a fin de evitar la hiperpotasemia.

Antagonistas del calcio Son vasodilatadores arteriolares directos; todos tienen efectos inotrópicos negativos (sobre todo el verapamilo) y deben administrarse con precaución en caso de disfunción del ventrículo izquierdo. El verapamilo y, en menor medida, el diltiazem pueden causar bradicardia y bloqueo AV, por lo cual casi siempre debe evitarse su combinación con bloqueadores β. Se utilizan formulaciones de liberación sostenida, porque los antagonistas de los conductos del calcio tipo dihidropiridina de acción corta pueden incrementar la incidencia de episodios coronarios. Los efectos adversos frecuentes incluyen edema periférico y estreñimiento.

Si la presión arterial no responde al tratamiento farmacológico, se inicia el estudio para modalidades de hipertensión secundaria, sobre todo estenosis arterial renal y feocromocitoma.

Bloqueadores β Pueden ser de utilidad en individuos jóvenes con circulación "hipercinética". Se inicia con una dosis baja (p. ej., 25 a 50 mg al día de succinato de metoprolol). Las contraindicaciones relativas son broncoespasmo, insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), bloqueo auriculoventricular (AV), bradicardia y diabetes dependiente de insulina "lábil".

En el **cuadro 117-2,** se listan las indicaciones definitivas para el tratamiento farmacológico inicial específico.

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Embarazo Los antihipertensores de uso más frecuente son metildopa (250 a 1 000 mg c/8 a 12 h, VO), labetalol (100 a 200 mg c/12 h) e hidralazina (10 a 150 mg c/8 a 12 h VO). Los antagonistas de los conductos del calcio (p. ej., nifedipina de acción prolongada, 30 a 90 mg al día) también parecen seguros en el embarazo. Los bloqueadores β deben usarse con precaución; hay informes de hipoglucemia fetal y peso bajo al nacer. Los inhibidores de la ACE y los ARB *están contraindicados* en el embarazo.

CUADRO 117-1 Fármacos orales de uso frecuente en el tratamiento de la hipertensión

Clase farmacológica	Ejemplos	Dosis diaria total habitual (frecuencia de administración por día)	Efectos secundarios potenciales
Diuréticos			
Tiazidas	Hidroclorotiazida	6.25-50 mg (1-2)	Hipopotasemia, hiperuricemia, hiperglucemia, colesterol ↑, triglicéridos ↑
Similares a tiazidas	Clortalidona	25-50 mg (1)	Igual que el anterior
Diuréticos de asa	Furosemida	40-80 mg (2-3)	Hipopotasemia, hiperuricemia
	Ácido etacrínico	50-100 mg (2-3)	
Antagonistas de la aldosterona	Espironolactona	25-100 mg (1-2)	Hiperpotasemia, ginecomastia
	Eplerenona	50-100 mg (1-2)	Hiperpotasemia
Retenedores de K^+	Amilorida	5-10 mg (1-2)	
	Triamtireno	50-100 mg (1-2)	
Bloqueadores β			
Selectivos β_1	Atenolol	25-100 mg (1-2)	Broncoespasmo, bradicardia, bloqueo cardiaco, fatiga, disfunción sexual, triglicéridos ↑, HDL ↓
	Metoprolol	25-100 mg (1-2)	Igual que el anterior
No selectivos	Propranolol	40-160 mg (2)	Igual que el anterior
	Propranolol LA	60-180 mg (1)	Igual que el anterior
Combinados α/β	Labetalol	200-800 mg (2)	Broncoespasmo, bradicardia, bloqueo cardiaco
	Carvedilol	12.5-50 mg (2)	

Inhibidores de la ACE	Captoprilo	25-200 mg (2)	Tos, hiperpotasemia, hiperazoemia, angioedema
	Lisinoprilo	10-40 mg (1)	
	Ramiprilo	2.5-20 mg (1-2)	
Antagonistas del receptor de angiotensina II	Losartán	25-100 mg (1-2)	Hiperpotasemia, hiperazoemia
	Valsartán	80-320 mg (1)	
	Candesartán	2-32 mg (1-2)	
Antagonistas de los conductos del calcio			
Dihidropiridinas	Nifedipina de acción prolongada	30-60 mg (1)	Edema, estreñimiento
No dihidropiridinas	Verapamilo de acción prolongada	120-360 mg (1-2)	Edema, estreñimiento, bradicardia, bloqueo cardiaco
	Diltiazem de acción prolongada	180-420 mg (1)	

CUADRO 117-2 Guías para elegir el tratamiento farmacológico inicial de la hipertensión

Clase de fármaco	Indicaciones apremiantes	Indicaciones posibles	Contraindicaciones definitivas	Contraindicaciones posibles
Diuréticos	Insuficiencia cardiaca Pacientes de edad avanzada Hipertensión sistólica		Gota	
Bloqueadores β	Angina Luego de MI Taquiarritmias	Insuficiencia cardiaca Embarazo	Asma y EPOC no controladas Bloqueo cardiaco[a]	Atletas y sujetos con actividad física Vasculopatía periférica
Inhibidores de la ACE	Insuficiencia cardiaca Disfunción ventricular izquierda Luego de MI Nefropatía diabética	Nefropatía parenquimatosa crónica	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis arterial renal bilateral	
Antagonistas de los receptores de angiotensina	Tos por inhibidor de la ACE Insuficiencia cardiaca Nefropatía diabética	Nefropatía parenquimatosa crónica	Embarazo Estenosis arterial renal bilateral Hiperpotasemia	
Antagonista de los conductos del calcio	Angina Pacientes de edad avanzada Hipertensión sistólica	Vasculopatía periférica	Bloqueo cardiaco[b]	Insuficiencia cardiaca congestiva[c]

[a] Bloqueo auriculoventricular grado 2 o 3.
[b] Bloqueo auriculoventricular grado 2 o 3 con verapamilo o diltiazem.
[c] Verapamilo o diltiazem.
Abreviaturas: ARB, antagonisas de los receptores de angiotensina; ACE, enzima convertidora de angiotensina; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MI, infarto del miocardio.

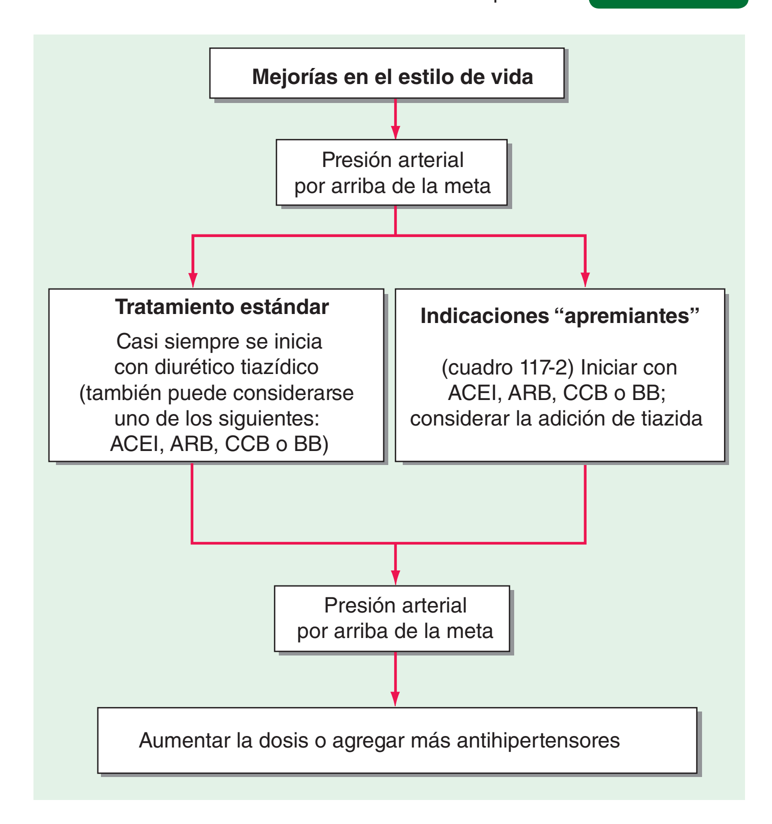


FIGURA 117-1 Inicio del tratamiento en pacientes con hipertensión. ***Abreviaturas:*** ACEI, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista del receptor para angiotensina; CCB, antagonista de los conductos del calcio; BB, antagonista β.

Nefropatía Es probable que los diuréticos tiazídicos estándar no sean eficaces. Se considera metolazona, furosemida y bumetanida, solas o en combinaciones.

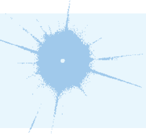
Diabetes La meta es una presión arterial <130/80 mmHg. Considerar los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor para angiotensina como tratamiento de primera elección para controlar la presión arterial y disminuir la velocidad de deterioro renal.

Hipertensión maligna Se define como el aumento súbito de la presión arterial en un paciente con hipertensión crónica o inicio súbito de hipertensión grave; es una urgencia médica. Es indispensable el tratamiento inmediato si hay datos de descompensación cardiaca (CHF, angina), encefalopatía (cefalea, convulsiones, trastornos visuales) o deterioro de la función renal. Hay que interrogar sobre el empleo de cocaína, anfetaminas o inhibidores de la monoaminooxidasa. Los fármacos para tratar la crisis hipertensiva se enumeran en el cuadro 117-3. Los fármacos se sustituyen por antihipertensores orales cuando desaparezcan los síntomas y mejore la presión arterial diastólica.

CUADRO 117-3 Dosis intravenosas habituales de antihipertensores utilizados en urgencias hipertensivas[a]

Fármaco antihipertensor	Dosis intravenosa (IV)
Nitroprusiato	Inicial 0.3 (mg/kg)/min; habitual 2-4 (mg/kg)/min; máxima 10 (mg/kg)/min por 10 min
Nicardipina	Inicial 5 mg/h; ajustar la dosis en 2.5 mg/h a intervalos de 5-15 min; máximo 15 mg/h
Labetalol	2 mg/min hasta 300 mg o 20 mg en 2 min, luego 40-80 mg a intervalos de 10 min hasta 300 mg en total
Enalaprilato	Habitual 0.625-1.25 mg durante 5 min c/6-8 h; máximo 5 mg/dosis
Esmolol	Inicial 80-500 mg/kg durante 1 min, luego 50-300 (mg/kg)/min
Fentolamina	Bolos de 5-15 mg
Nitroglicerina	Inicial 5 mg/min, luego ajustar la dosis en 5 mg/min a intervalos de 3-5 min; si no se observa respuesta con 20 mg/min, pueden usarse de 10-20 mg/min
Hidralazina	10-50 mg a intervalos de 30 min

[a] Se requiere vigilancia constante de la presión arterial. Iniciar con la dosis más baja. Las dosis e intervalos de administración subsiguientes deben ajustarse según la respuesta de la presión arterial y la duración del efecto del fármaco específico.



Para una revisión más detallada, véase Kotchen TA: Vasculopatía hipertensiva, cap. 298, p. 1611, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

118 Síndrome metabólico

El *síndrome metabólico* (*síndrome de resistencia a la insulina*, *síndrome X*) es un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2; consiste en un conjunto de anomalías metabólicas que incluye resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia, triglicéridos elevados, y concentraciones de HDL bajas. La prevalencia del síndrome metabólico varía entre los grupos étnicos; aumenta con la edad, el grado de obesidad y la propensión a la diabetes de tipo 2.

ETIOLOGÍA

El sobrepeso o la obesidad (en especial la adiposidad central), el estilo de vida sedentario, la edad avanzada y la lipodistrofia son factores de riesgo para el síndrome metabólico. Se desconoce la causa exacta, pero es probable que sea multifactorial. La resistencia a la insulina tiene una función

central en la aparición del síndrome metabólico. El aumento de los metabolitos intracelulares de ácidos grasos contribuye a la resistencia a la insulina porque afecta las vías de señalización de la insulina y se acumulan como triglicéridos en el músculo esquelético y cardiaco, al tiempo que estimulan la síntesis hepática de glucosa y triglicéridos. El exceso de tejido adiposo conduce al incremento de la producción de citocinas proinflamatorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No hay síntomas específicos del síndrome metabólico. Las principales manifestaciones son obesidad central, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad, hiperglucemia e hipertensión (cuadro 118-1). Los trastornos relacionados incluyen enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica, hiperuricemia, síndrome de ovarios poliquísticos y apnea obstructiva del sueño.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome metabólico depende de que se cumplan los criterios enumerados en el cuadro 118-1. Debe iniciar la detección de trastornos relacionados.

CUADRO 118-1 NCEP:ATPIII[a] de 2001 y criterios de definición armonizadores del síndrome metabólico

NCEP-ATPIII 2001	Definición armonizadora[b]
Tres o más de los elementos siguientes: • Obesidad central; circunferencia abdominal >102 cm (V) >88 cm (M) • Hipertrigliceridemia: nivel de triglicéridos ≥150 mg/100 mL o fármaco específico Colesterol de HDL bajo[c]: <40 mg/100 mL, varones y <50 mg/100 mL, mujeres, o con especificidad de fármaco • Hipertensión: presión arterial ≥130 mmHg sistólica o ≥85 mmHg diastólica, o con fármacos específicos • Glucemia en ayuno ≥100 mg/100 mL o fármaco específico o diagnóstico previo de diabetes tipo II	**Tres de los elementos siguientes:** Circunferencia abdominal (cm) **Varones / Mujeres / Grupo étnico** ≥94 / ≥80 / Europíde, de África subsahariana, Oriente y Oriente cercano ≥90 / ≥80 / Sureste de Asia, China y etnias de América del Sur y central ≥85 / ≥90 / Japoneses • Concentración de triglicéridos, en ayuno <150 mg/100 mL o fármacos específicos • Concentración de colesterol HDL <40 mg/100 mL, varones y <50 mg/100 mL, mujeres, o fármaco específico • Presión arterial sistólica >130 mmHg o diastólica >85 mmHg; diagnóstico previo o fármacos específicos • Glucemia en ayuno ≥100 mg/100 mL (indicación alternativa: farmacoterapia de la hiperglucemia)

V: varones; M: mujer

[a] *National Cholesterol Education Program and Adult Treatment Panel III*

[b] En el análisis de este caso las cifras límite siguientes para la circunferencia abdominal fueron: varones blancos ≥94 cm; varones afroestadounidenses ≥94 cm; varones mexiconorteamericanos ≥90 cm; mujeres blancas ≥80 cm; mujeres afroestadounidenses ≥80 cm; mujeres mexiconorteamericanas ≥80 cm. En el caso de participantes cuya designación fue "otras razas", incluidas multirraciales, las cifras límite fueron alguna vez basadas en la cifra discriminatoria de Europid (≥94 cm para varones y ≥80 cm para mujeres) y cifras límite en el Sureste Asiático (≥90 cm para varones y ≥80 cm para mujeres). En participantes considerados como "otros hispánicos" se utilizaron cifras límite de la *International Diabetes Federation* para las etnias de América del Sur y del Centro.

TRATAMIENTO SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad es la fuerza que impulsa el síndrome metabólico. Por tanto, la pérdida de peso es la estrategia primaria para este trastorno. En general, las recomendaciones para reducir de peso consisten en una combinación de restricción calórica, aumento de actividad física y modificación del comportamiento. Los fármacos para reducir de peso (orlistat) o la intervención quirúrgica bariátrica son auxiliares que pueden considerarse en el tratamiento de la obesidad (**cap. 172**). La metformina o la tiazolidinediona (pioglitazona) reducen la resistencia a la insulina. La hipertensión (**cap. 117**), la glucosa anormal en ayuno o la diabetes (**cap. 173**) y las anomalías en los lípidos (**cap. 178**) deben tratarse de acuerdo con los lineamientos vigentes. Cuando sea posible, el régimen antihipertensor debe incluir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un antagonista del receptor para angiotensina.



Para una revisión más detallada, véase Eckel RH: Síndrome metabólico, cap. 422, p. 2449, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

119 Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI)

La detección oportuna y el tratamiento inmediato del STEMI son esenciales; el diagnóstico se basa en los antecedentes característicos, el electrocardiograma (ECG) y los marcadores cardiacos séricos.

Síntomas

Dolor torácico similar al de angina (**cap. 31**), pero más intenso y persistente; no se alivia del todo con reposo ni con nitroglicerina, pero a menudo se acompaña de náusea, transpiración y ansiedad. Sin embargo, casi 25% de los MI no tiene manifestaciones clínicas.

Exploración física

Puede haber palidez, diaforesis, taquicardia, S_4, discinesia del impulso cardiaco. Si hay insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), se observan estertores y S_3. La distensión yugular es frecuente en el infarto ventricular derecho.

Electrocardiograma

Elevación del segmento ST, seguida (si la reperfusión aguda no finaliza) de inversión de onda T; luego de varias horas, surge la onda Q.

Biomarcadores cardiacos

Las troponinas cardiacas específicas T e I son muy específicas de lesión miocárdica y constituyen los marcadores bioquímicos preferibles para el diagnóstico de MI agudo. Aquéllas pueden permanecer elevadas por siete a 10 días. La concentración de creatina cinasa (CK) aumenta en cuatro a ocho h, alcanza su concentración máxima a las 24 h y se normaliza hacia las 48 a 72 h. La isoenzima CK-MB es más específica para el infarto del miocardio, pero también se incrementa en la miocarditis y después de cardioversión eléctrica. Los marcadores cardiacos séricos deben medirse al momento de la presentación, seis a nueve h más tarde y luego a las 12 a 24 h.

Técnicas de imágenes sin penetración corporal

Son útiles cuando no es claro el diagnóstico de MI. La *ecocardiografía* detecta anomalías en el movimiento regional de la pared relacionadas con infarto (pero no diferencia un MI agudo de una cicatriz miocárdica previa). También permite hallar infarto del ventrículo derecho (RV), aneurisma del ventrículo izquierdo (LV) y trombos en este último. La *MRI con intensificación tardía con gadolinio* indica de manera exacta las regiones de infarto, pero plantea dificultades técnicas en pacientes graves.

TRATAMIENTO INFARTO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

TRATAMIENTO INICIAL

Los objetivos iniciales son: 1) establecer con rapidez si el paciente es elegible para tratamiento de reperfusión; 2) aliviar el dolor, y 3) evitar o tratar arritmias y complicaciones mecánicas.

- Debe administrarse ácido acetilsalicílico de inmediato (162 a 325 mg masticados al momento de la presentación, luego 75 a 162 mg cada 24 h VO), a menos que el enfermo no tolere este fármaco.
- Realizar anamnesis específica, exploración y ECG para identificar el STEMI (elevación >1 mm de ST en dos derivaciones de extremidades contiguas, elevación de ST ≥2 mm en dos derivaciones precordiales contiguas o bloqueo de la rama izquierda del haz de His [LBBB] nuevo) y la adecuación del tratamiento de reperfusión (intervención coronaria percutánea [PCI] o fármaco fibrinolítico intravenoso), que reduce el tamaño del infarto, la disfunción del LV y la mortalidad.
- La PCI primaria casi siempre es más eficaz que la fibrinólisis y se prefiere en centros experimentados que están en condiciones de realizar el procedimiento con rapidez (**fig. 119-1**), sobre todo cuando hay duda diagnóstica, en presencia de choque cardiógeno, si el riesgo hemorrágico es alto o si los síntomas han estado presentes por más de tres h.
- Proceder con fibrinólisis intravenosa (IV) si no se dispone de PCI o si la logística retrasaría la PCI más de una hora después de lo que podría iniciarse la fibrinólisis (fig. 119-1). El tiempo de "la puerta a la aguja" debe ser <30 min para obtener el beneficio máximo. Es preciso confirmar la ausencia de contraindicaciones (**fig. 119-2**) antes de administrar el fármaco fibrinolítico. Los pacientes tratados una a tres h después de iniciar los síntomas, son los más beneficiados; aún puede ser útil hasta 12 h después del comienzo si el dolor es persistente o si el ST permanece elevado en las derivaciones que no han generado ondas Q nuevas. Las complicaciones incluyen hemorragia, arritmias por reperfusión y, en caso de usar estreptocinasa (SK), reacciones alérgicas. Deben iniciarse enoxaparina o heparina (60 U/kg [máximo 4 000 U], luego 12 [U/kg]/h [máximo 1 000 U/h]) con los fibrinolíticos (fig. 119-2). El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) debe mantenerse 1.5 a 2.0 veces el control (casi 50-70 s).
- Si persiste el dolor precordial o la elevación del segmento ST >90 min después de la fibrinólisis, se considera referir al paciente para PCI de rescate. En los pacientes con angina recurrente o factores de riesgo elevado (fig. 119-2), como elevación extensa de ST, signos de insuficiencia cardiaca (estertores, S_3, distensión yugular, LVEF ≤35%) o con presión arterial (BP) sistólica <100 mmHg, se considerará la posibilidad de realizar coronariografía después de la fibrinólisis.

El tratamiento inicial del NSTEMI (MI sin onda Q) es diferente (**cap. 120**). En particular, no debe usarse el tratamiento fibrinolítico.

TRATAMIENTO ESTÁNDAR ADICIONAL

(Ya sea que se aplique o no tratamiento de reperfusión):

- *Hospitalizar en unidad de cuidados coronarios* con vigilancia ECG continua.
- *Acceso intravenoso* (IV) para tratamiento urgente de la arritmia.
- *Control del dolor*: 1) sulfato de morfina, 2 a 4 mg IV c/5 a 10 min hasta aliviar el dolor o que aparezcan efectos secundarios (náusea, vómito, depresión respiratoria [tratar con naloxona 0.4 a 1.2 mg IV], hipotensión [si hay bradicardia, tratar con atropina, 0.5 mg IV; de lo contrario, infusión de volumen, con precaución]); 2) nitroglicerina, 0.3 mg vía sublingual si la presión sistólica es >100 mmHg; para dolor resistente: nitroglicerina IV (iniciar con 10 μg/min, ajustar la dosis en ascenso hasta un máximo de 200 μg/min, vigilar de cerca la presión arterial); no

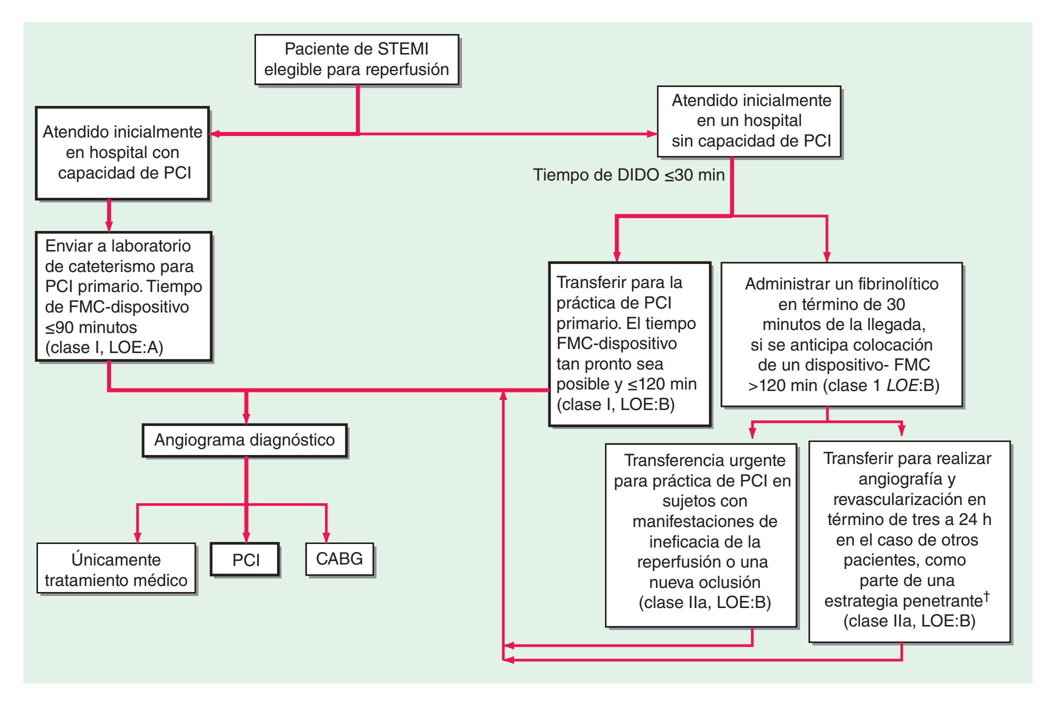


FIGURA 119-1 Estrategias de reperfusión en STEMI. ***Abreviaturas:*** DIDO, tiempo entre la entrada al servicio de urgencias y el inicio del procedimiento de hemodinamia; FMC, primer contacto médico; LOC, nivel de prueba [evidencia]. (Adaptado con autorización de: *P O'Gara, et al: Circulation 127.e362,* 2013).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. Molestia torácica aguda característica de infarto del miocardio
2. Criterios ECG para STEMI (a, b o c):
   a. Elevación de ST ≥0.1 mV (1 mm) al menos en dos derivaciones de:
      Grupo inferior: II, III, aVF
      Grupo lateral: I, aVL, V_5, V_6
   b. Elevación del ST ≥0.2 mV (1 mm) al menos en dos derivaciones contiguas anteriores (V_1-V_4)
   c. LBBB nuevo
3. PCI primaria no disponible o retraso para la realización de la misma a partir del primer contacto, de más de 120 min.

VALORAR CONTRAINDICACIONES

- Hemorragia intracraneal previa
- Tumor maligno o malformación vascular intracraneal
- Apoplejía isquémica o traumatismo craneoencefálico en los 3 meses previos
- Disección aórtica
- Hemorragia activa (salvo menstruación)
- Hemorragia interna en las cuatro semanas previas
- Hipertensión grave (sistólica >180 o diastólica >110)
- Compresiones torácicas prolongadas (>10 min) por reanimación cardiopulmonar
- INR ≥2.0 con warfarina o diátesis hemorrágica conocida
- Embarazo

FÁRMACO FIBRINOLÍTICO	DOSIS INTRAVENOSA
Estreptocinasa	1.5 millones U en 60 min
Alteplasa	Bolos de 15 mg, luego 0.75 mg/kg (hasta 50 mg) en 30 min, luego 0.5 mg/kg (hasta 35 mg) en 60 min
Reteplasa	10 U en 2 min; repetir la misma dosis 30 min más tarde
Tenecteplasa	Bolo único de 0.53 mg/kg después de 10 s

También administrar heparina IV en un bolo de 60 U/kg (máximo, 4 000 U, seguido de 12 U/kg)/h (máximo 1 000 U/h), para ajustar y conservar aPTT a razón de 1.5-2x cifra testigo (aproximadamente 50 a 70 s) durante 48 h (si las pruebas del beneficio de la heparina con estreptocinasa son débiles).

LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA SUBSIGUIENTE SE RESERVA PARA:

- Falla de la reperfusión (dolor precordial persistente o elevación del segmento ST después de 90 min)
- Isquemia recurrente espontánea durante hospitalización
- Características de alto riesgo: p. ej., elevación de ST amplia, insuficiencia cardiaca, hipotensión

FIGURA 119-2 Algoritmo para tratamiento fibrinolítico del infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) agudo.

administrar nitratos en las 24 h siguientes al uso de sildenafilo o 48 h después de tadalafilo (usados para disfunción eréctil); 3) antagonistas β adrenérgicos (véase más adelante).

- *Oxígeno*: 2 a 4 L/min por cánula nasal (si es necesario para mantener la saturación de oxígeno en >90%).
- *Sedación leve* (p. ej., diazepam, 5 mg; oxazepam, 15 a 30 mg o lorazepam, 0.5 a 2 mg VO, c/8 o 6 h).
- *Dieta blanda* y ablandadores de heces (p. ej., docusato de sodio, 100 a 200 mg/día).

- Los *antagonistas* β *adrenérgicos* (cap. 117) reducen el consumo miocárdico de oxígeno, limitan el tamaño del infarto y disminuyen la mortalidad. Muy útiles en pacientes con hipertensión, taquicardia o dolor isquémico persistente. Las contraindicaciones son CHF activa, presión arterial sistólica <95 mmHg, frecuencia cardiaca <50 latidos por minuto (lpm), bloqueo AV y antecedente de broncoespasmo. Considerar la vía IV (p. ej., metoprolol, 5 mg cada 2 a 5 min hasta alcanzar una dosis total de 15 mg) si el paciente es hipertenso. De lo contrario, iniciar el régimen oral (p. ej., metoprolol, 25 a 50 mg dos veces al día).
- *Anticoagulantes:* casi todos los pacientes con STEMI deben recibir un anticoagulante (típicamente heparina no fraccionada [UFH] o bivalirudina, para quienes serán sometidos a PCI [se interrumpe su uso al término del procedimiento o poco después]; enoxaparina [incluso ocho días o hasta el alta hospitalaria, cualquiera de los dos que ocurra más tempranamente] o UFH (durante ≥2 días) para quienes reciben fibrinolíticos, pero no tratamiento de reperfusión). Se recomienda el uso de heparina IV en dosis completas ininterrumpidas (PTT, 1.5-2 × cifra testigo), o LMWH (como enoxaparina, a razón de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 h), seguida de warfarina en pacientes con riesgo alto de presentar tromboembolia (disfunción intensa de LV, presencia de trombo ventricular, región discinética grande en MI anterior agudo o tromboembolia pulmonar). En caso de usar warfarina, se continúa por tres a seis meses.
- *Antiagregantes plaquetarios:* Se continúa el consumo de 162 a 325 mg de ácido acetilsalicílico todos los días, y un antagonista del receptor plaquetario por VO $P2Y_{12}$ después de STEMI (como ticagrelor, clopridogrel o prasugrel [estos últimos, si se realiza PCI]).
- Los *inhibidores de la* ACE reducen la mortalidad después de MI agudo y deben prescribirse en las primeras 24 h de hospitalización a pacientes con STEMI; por ejemplo, captoprilo (6.25 mg VO, dosis de prueba que se aumenta a 50 mg VO c/8 h). Los inhibidores de la ACE deben continuarse por tiempo indefinido después del egreso de los pacientes con CHF y de aquéllos con disfunción asintomática del LV (fracción de expulsión [EF] ≤40%). Si el paciente no tolera el inhibidor de la ACE, se emplea un antagonista del receptor para angiotensina (ARB) (p. ej., valsartán o candesartán).
- Los *antagonistas de la aldosterona* (*espironolactona* o *eplerenona*, 25 a 50 mg diarios) reducen todavía más la mortalidad en pacientes con LVEF ≤40% e insuficiencia cardiaca sintomática o diabetes; no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal avanzada (es decir, creatinina ≥2.5 mg/100 mL) o hiperpotasemia.
- Se mide la concentración de *magnesio sérico* y se repone en caso necesario para disminuir el riesgo de arritmias.

COMPLICACIONES

(Con respecto a las arritmias, véanse también capítulos 122 y 123).

Arritmias ventriculares

Las extrasístoles ventriculares (VPB) aisladas son frecuentes. Deben corregirse los factores desencadenantes (hipoxemia, acidosis, hipopotasemia, hipomagnesemia, CHF, fármacos arritmógenos). La administración sistemática de antagonista β (véase antes) disminuye la ectopia ventricular. Otro tratamiento antiarrítmico hospitalario debe utilizarse sólo en pacientes con arritmias ventriculares sostenidas.

Taquicardia ventricular

Si hay inestabilidad hemodinámica, se aplica contrachoque eléctrico inmediato (descarga no sincronizada de 200 a 300 J o 50% menor si se emplea un dispositivo bifásico). Si el enfermo tolera los parámetros hemodinámicos, se administra amiodarona IV (bolo de 150 mg durante 10 min; infusión de 1.0 mg/min por 6 h, luego 0.5 mg/min).

Fibrilación ventricular (VF)

La VF requiere desfibrilación inmediata (200 a 400 J). Si ésta no tiene éxito, se inicia reanimación cardiopulmonar (CPR) y se aplican las medidas estándar de reanimación (cap. 10). Las arritmias ventriculares que aparecen varios días o semanas después de un MI a menudo reflejan falla de la

bomba y a veces ameritan un estudio electrofisiológico con penetración corporal y el uso de un desfibrilador cardioversor implantable (ICD).

Ritmo idioventricular acelerado

A menudo hay complejo QRS amplio, ritmo regular, frecuencia de 60 a 100 lpm; casi siempre es benigno. Si causa hipotensión, se administra atropina, 0.6 mg IV.

Arritmias supraventriculares

La *taquicardia sinusal* puede ser resultado de CHF, hipoxemia, dolor, fiebre, pericarditis, hipovolemia o fármacos. En ausencia de una causa identificable, el tratamiento supresor con antagonistas β ayuda a reducir la demanda miocárdica de oxígeno. Otras *arritmias supraventriculares* (taquicardia supraventricular paroxística, aleteo auricular y fibrilación auricular) a menudo son consecutivas a insuficiencia cardiaca. Si hay inestabilidad hemodinámica, se procede a la cardioversión eléctrica. En ausencia de insuficiencia cardiaca aguda, las opciones supresoras incluyen usarse un bloqueador β, verapamilo o diltiazem (cap. 123).

Bradiarritmias y bloqueo auriculoventricular

(Cap. 122). En el *MI inferior*, casi siempre representan aumento del tono vagal o isquemia leve del nódulo AV. Si hay afectación hemodinámica (CHF, hipotensión, surgimiento de arritmias ventriculares), se usa atropina, 0.5 mg IV cada 5 min (hasta 2 mg). Si no hay respuesta, se utiliza un marcapasos externo o transvenoso temporal. Debe evitarse el isoproterenol. En el *MI anterior*, los defectos de conducción AV casi siempre reflejan necrosis hística extensa. Considérese un marcapasos externo o transvenoso temporal en: 1) bloqueo cardiaco completo; 2) bloqueo Mobitz tipo II (cap. 122); 3) bloqueo bifascicular nuevo (LBBB, bloqueo de rama derecha del haz de His [RBBB] más hemibloqueo anterior izquierdo, RBBB más hemibloqueo posterior izquierdo), y 4) cualquier bradiarritmia acompañada de hipotensión o CHF.

Insuficiencia cardiaca congestiva

La CHF puede ser consecuencia de disfunción sistólica de "bomba", aumento de la "rigidez" diastólica del LV o de complicaciones mecánicas agudas.

Síntomas Disnea, ortopnea, taquicardia.

Exploración Distensión yugular, ritmo de galope con S_3 y S_4, estertores pulmonares; soplo sistólico si se produjo insuficiencia mitral aguda o comunicación interventricular (VSD).

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA (CAPS. 13 Y 124)

El tratamiento inicial incluye diuréticos (iniciar con furosemida, 10 a 20 mg IV), oxígeno y vasodilatadores, en especial nitratos (VO, tópico o IV [cap. 124], a menos que el paciente esté hipotenso [presión sistólica <100 mmHg]); los digitálicos casi siempre ofrecen poco beneficio en el MI agudo. El tratamiento diurético, vasodilatador e inotrópico (cuadro 119-1) puede guiarse con la vigilancia hemodinámica con penetración corporal (catéter arterial pulmonar de Swan-Ganz, catéter arterial), sobre todo en individuos con hipotensión concomitante (cuadro 119-2, fig. 119-3). En el MI agudo, la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCW) óptima es de 15 a 20 mmHg; si no hay hipotensión, la PCW >20 mmHg se trata con diuréticos más vasodilatador (nitroglicerina IV [iniciar con 10 μg/min] o nitroprusiato [iniciar con 0.5 μg/kg por minuto]) y se ajusta para optimizar la presión arterial, la PCW y la resistencia vascular sistémica (SVR).

$$\text{SVR} = \frac{(\text{presión arterial promedio} - \text{presión RA promedio}) \times 80}{\text{Gasto cardiaco}}$$

La SVR normal es 900 a 1 350 dinas • s/cm^5. Si la PCW es >20 mmHg y el individuo está hipotenso (cuadro 119-2 y fig. 119-3), se debe valorar si hay VSD o insuficiencia mitral aguda,

CUADRO 119-1 Fármacos vasodilatadores e inotrópicos intravenosos usados en infarto agudo del miocardio

Fármaco	Intervalo de dosis habitual	Comentario
Nitroglicerina	5-100 µg/min	Puede mejorar el flujo sanguíneo coronario en el miocardio isquémico
Nitroprusiato	0.5-10 (µg/kg)/min	Vasodilatador más potente, pero mejora el flujo sanguíneo coronario menos que la nitroglicerina Con tratamiento >24 h o en insuficiencia renal, se vigila toxicidad por tiocianato (visión borrosa, acúfenos, delirio)
Dobutamina	2-20 (µg/kg)/min	Causa gasto cardiaco ↑, PCW ↓, pero no eleva la presión arterial
Dopamina	2-20 (µg/kg)/min	Más apropiado que la dobutamina si hay hipotensión El efecto hemodinámico depende de la dosis (µg/kg)/min: <5: flujo sanguíneo renal ↑ 2.5-10: inotrópico positivo >10: vasoconstricción
Norepinefrina	0.5-30 µg/min	Tiene menor probabilidad, en comparación con la dopamina, de ocasionar arritmias en el choque cardiógeno

agregar dobutamina (iniciar con 1-2 [µg/kg]/min) y ajustar en ascenso hasta un máximo de 10 (µg/kg)/min; debe estarse alerta ante la taquicardia o ectopia ventricular inducida por el fármaco.

Después de la estabilización con tratamiento vasodilatador parenteral, continuar el tratamiento oral con un inhibidor de la ACE o ARB (cap. 124). Considerar la adición de un antagonista de la aldosterona a largo plazo (espironolactona, 25 a 50 mg al día o eplerenona, 25 a 50 mg al día) al inhibidor de la ACE si la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF) es ≤40% o si hay insuficiencia cardiaca sintomática o diabetes. No debe administrarse, si se detecta insuficiencia renal o hiperpotasemia.

Choque cardiógeno

(Cap. 11) Insuficiencia LV grave con hipotensión (presión arterial <90 mmHg) *y* aumento de la PCW (>20 mmHg), índice cardiaco <2.2 L/min/m^2, acompañada de oliguria, vasoconstricción periférica, disminución del sensorio y acidosis metabólica.

TRATAMIENTO CHOQUE CARDIÓGENO (FIG. 119-3)

No siempre es indispensable colocar un catéter de Swan-Ganz ni vigilar la presión intraarterial, pero en ocasiones es útil; debe hacerse lo posible por obtener una PCW de 18 a 20 mmHg con ajustes del volumen (diuréticos o soluciones) conforme sea necesario. A veces son indispensables los vasopresores (p. ej., dopamina [cuadro 119-1]) o la contrapulsación con globo intraaórtico para mantener la presión arterial sistólica en >90 mmHg y reducir la PCW. Se administra oxígeno en concentraciones altas por mascarilla; si también hay edema pulmonar, se considera la presión positiva bilateral en las vías respiratorias (Bi-PAP) o la intubación con ventilación mecánica. Deben buscarse complicaciones mecánicas agudas (véase más adelante) y tratarse con rapidez.

Si el choque cardiógeno surge en las 36 h siguientes a un STEMI, la reperfusión por PCI o cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG) pueden mejorar mucho la función ventricular izquierda.

Hipotensión

También puede ser resultado de *MI del ventrículo derecho*, que debe sospecharse en caso de MI inferior o posterior, si hay distensión venosa yugular y predomina el aumento en las presiones de

CUADRO 119-2 Complicaciones hemodinámicas del infarto agudo del miocardio

Situación	Índice cardiaco, (L/min)/m^2	PCW, mmHg	Presión sistólica, mmHg	Tratamiento
No complicado	>2.5	≤18	>100	—
Hipovolemia	<2.5	<15	<100	Bolos sucesivos de solución salina normal En caso de MI de pared inferior, considerar infarto del RV (sobre todo si la presión RA es >10)
Sobrecarga de volumen	>2.5	>20	>100	Diurético (p. ej., furosemida 10-20 mg IV) Nitroglicerina, pasta tópica o IV (cuadro 119-1)
Insuficiencia de LV	<2.5	>20	>100	Diurético (p. ej., furosemida 10-20 mg IV) Nitroglicerina IV (si hay hipertensión, nitroprusiato IV)
Insuficiencia del LV grave	<2.5	>20	<100	Si la BP ≥90, dobutamina IV ± nitroglicerina o nitroprusiato sódico IV Si la BP <90, dopamina IV Si se acompaña de edema pulmonar, intentar diuresis con furosemida IV; tal vez esté limitada por hipotensión Si hay un soplo sistólico nuevo, considerar VSD o insuficiencia mitral aguda
Choque cardiógeno	<2.2	>20	<90 con oliguria y confusión	Dopamina IV Bomba con globo intraaórtico La reperfusión por PCI o CABG puede salvar la vida

Abreviaturas: BP, presión arterial; CABG, derivación arterial coronaria con injerto; LV, ventrículo izquierdo; PCI, intervención coronaria percutánea; PCW, presión capilar pulmonar de enclavamiento; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; VSD, comunicación interventricular.

las cavidades derechas (casi nunca hay estertores y la PCW puede ser normal). Las derivaciones derechas del ECG casi siempre muestran elevación del ST y es probable que la ecocardiografía confirme el diagnóstico. El *tratamiento* consiste en infusión de líquidos. Deben considerarse las causas no cardiacas de la hipotensión: hipovolemia, arritmia aguda o septicemia.

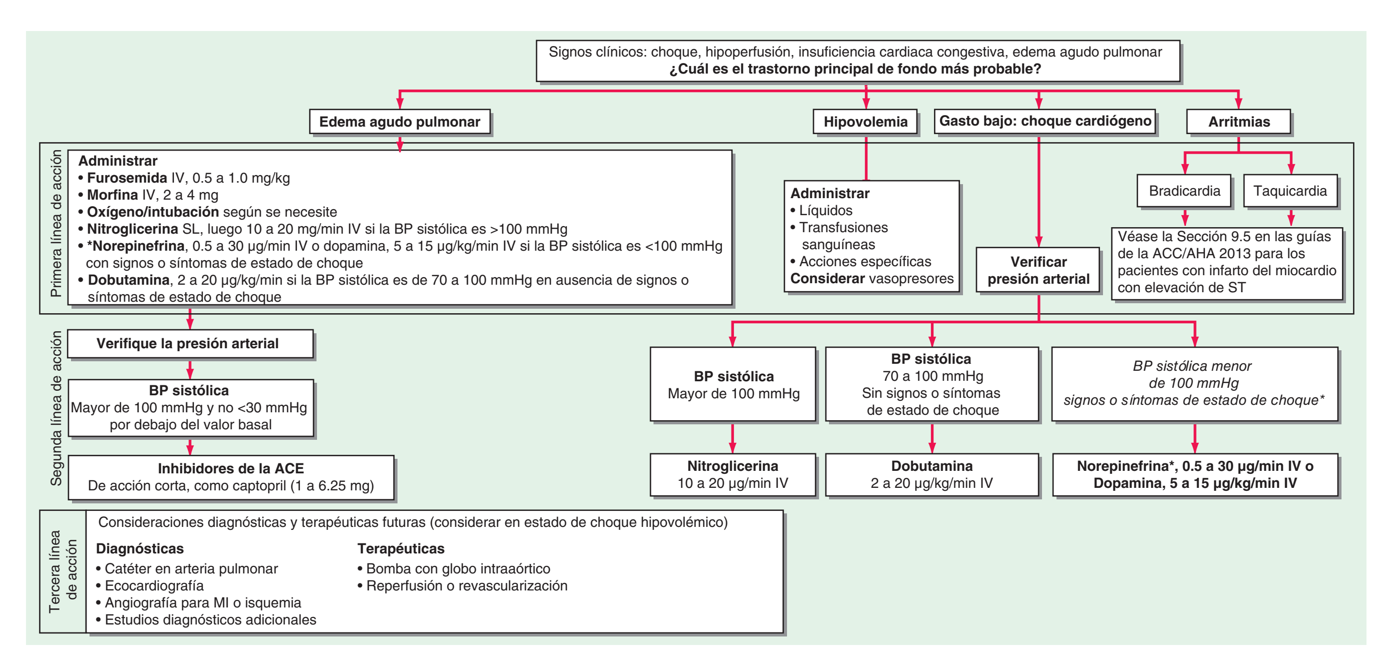


FIGURA 119-3 Tratamiento de urgencia del choque cardiógeno y edema pulmonar. ***Abreviaturas:*** ACE, enzima convertidora de angiotensina; BP, presión arterial; MI, infarto del miocardio (Modificado de *Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resusitation and Emergency Cardiovascular Caree. Part 7: The era of reperfusion; Section 1: Acute coronary syndromes* [*acute myocardial infarction*]. *The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resusitation*. *Circulation 162:172, 2000.).*

Complicaciones mecánicas agudas

La rotura del tabique interventricular y la insuficiencia mitral aguda por isquemia o infarto del músculo papilar aparecen durante la primera semana después del MI agudo y se caracterizan por CHF de aparición súbita y un nuevo soplo sistólico. La ecocardiografía Doppler permite confirmar la presencia de estas complicaciones. Los trazos de la PCW muestran ondas *v* grandes en cualquiera de estos trastornos, pero un "ascenso" en el oxígeno cuando el catéter se avanza de la RA al RV sugiere rotura del tabique.

El tratamiento médico agudo de estas complicaciones incluye vasodilatación (nitroprusiato IV, iniciar con 10 μg/min y ajustar para mantener presión sistólica casi 100 mmHg); tal vez sea necesaria una bomba con globo intraaórtico para mantener el gasto cardiaco. El tratamiento definitivo es la corrección mecánica. La rotura aguda de la pared libre ventricular se manifiesta con pérdida súbita de la presión arterial, del pulso y el estado de consciencia, mientras el ECG muestra ritmo intacto (actividad eléctrica sin pulso); es crucial la reparación quirúrgica urgente y la mortalidad es alta.

Pericarditis

Se caracteriza por dolor *pleurítico postural* y frote pericárdico (cap. 116); muchas veces hay arritmias auriculares; debe distinguirse de la angina recurrente. A menudo responde al ácido acetilsalicílico, 650 mg VO cada 6 h. Deben evitarse los anticoagulantes cuando se sospecha pericarditis para no inducir la aparición de taponamiento.

Aneurisma ventricular

Es un "abultamiento" localizado en la cavidad del LV a causa del miocardio infartado. Los *aneurismas verdaderos* consisten en tejido cicatrizal y no en una rotura. Sin embargo, las complicaciones incluyen CHF, arritmias ventriculares y formación de un trombo. La presencia de un aneurisma se confirma por medio de una ecocardiografía o ventriculografía izquierda. La presencia de un trombo dentro del aneurisma o un segmento aneurismático grande por un MI anterior hace necesario proporcionar anticoagulación oral con warfarina por tres a seis meses.

El *pseudoaneurisma* es una forma de rotura cardiaca contenida por un área local de pericardio y un trombo organizado; existe comunicación directa con la cavidad ventricular izquierda; casi siempre es necesaria la reparación quirúrgica para evitar la rotura.

Angina recurrente

Por lo regular, se relaciona con cambios transitorios en ST y en la onda T; indica una alta incidencia de nuevo infarto; cuando ocurre en el periodo posterior temprano a un MI, se procede de inmediato a la arteriografía coronaria para identificar a los pacientes que se beneficiarían con la revascularización.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Cuando el enfermo aún no se somete a angiografía coronaria ni a PCI, debe realizarse una prueba de esfuerzo submáximo antes o poco después del egreso. Una prueba positiva en ciertos subgrupos (angina con baja carga de trabajo, una región grande de isquemia inducible o isquemia inducible con LVEF baja) sugiere la necesidad de cateterismo cardiaco para valorar el miocardio con riesgo de infarto recurrente. Siempre deben prescribirse *bloqueadores* β (p. ej., metoprolol, 25 a 200 mg diarios) por al menos dos años después de un MI agudo, a menos que haya contraindicaciones (asma, CHF, bradicardia). Se prolonga la administración de antiplaquetarios por VO (p. ej., 81-325 mg diarios de ácido acetilsalicílico, y un antagonista de los receptores plaquetarios P2Y12) para reducir la frecuencia de infartos recurrentes. Si la LVEF es ≤40%, se administra un inhibidor de la ACE o un ARB (si el inhibidor de la ACE resulta intolerable) por tiempo indefinido. Se considera un antagonista de la aldosterona (véase antes "Insuficiencia cardiaca").

Debe fomentarse la modificación de los factores de riesgo cardiaco: eliminación del tabaquismo, control de la hipertensión, la diabetes y los lípidos séricos (casi siempre con atorvastatina, 80 mg al día en el periodo inmediato posterior al MI; cap. 178) y búsqueda de ejercicio graduado.



Para una revisión más detallada, véase Antman EM, Loscalzo J: Infarto del miocardio con elevación del segmento ST, cap. 295, p. 1599; y Hochman JS, Ingbar DH: Estado de choque cardiógeno y edema pulmonar, cap. 326, p. 1759, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

120 Angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST

La angina inestable (UA) y el infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) son síndromes coronarios agudos con mecanismos, cuadros clínicos y estrategias terapéuticas similares.

Cuadro clínico

La angina inestable incluye: 1) inicio nuevo de angina intensa; 2) angina en reposo o con actividad mínima, y 3) aumento reciente de la frecuencia e intensidad de la angina crónica. El NSTEMI se diagnostica cuando los síntomas de UA se acompañan de datos de necrosis miocárdica (p. ej., incremento de biomarcadores cardiacos). Algunos individuos con NSTEMI se presentan con síntomas idénticos a los del infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), que se distinguen con los datos del electrocardiograma (ECG).

Exploración física

Puede tener resultados normales o incluir diaforesis, piel pálida y fría, taquicardia, S_4, estertores en ambas bases pulmonares; si la región isquémica es grande, quizá se detecte S_3 e hipotensión.

Electrocardiograma

Lo más frecuente es la depresión del segmento ST o inversión de la onda T; a diferencia del STEMI, no aparecen ondas Q.

Biomarcadores cardiacos

En NSTEMI hay incremento del nivel de troponinas cardioespecíficas (marcadoras específicas y sensibles de la necrosis del miocardio) y de CK-MB (marcador menos sensible [fracción MB de la creatina cinasa]).

También puede haber aumentos ligeros de la troponina en caso de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), miocarditis o embolia pulmonar.

TRATAMIENTO ANGINA INESTABLE E INFARTO DEL MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

El primer paso es la selección adecuada de pacientes con base en la probabilidad de coronariopatía (CAD) y síndrome coronario agudo (fig. 120-1), así como la identificación de los individuos con riesgo más alto (fig. 120-2). Al principio, los sujetos con probabilidad baja de isquemia activa se vigilan con ECG en serie, biomarcadores cardiacos séricos y se busca molestia torácica recurrente; si estos datos son negativos, puede realizarse la prueba de esfuerzo (o angiografía por CT si la probabilidad de CAD es baja) para la planeación del régimen terapéutico adicional.

El tratamiento de la angina inestable y el NSTEMI se dirige: 1) contra el trombo intracoronario desencadenante y 2) hacia la restauración del equilibrio entre el riego y la demanda miocárdicos de oxígeno. Los pacientes con las calificaciones más altas (fig. 120-2) son los que más se benefician con las intervenciones agudas.

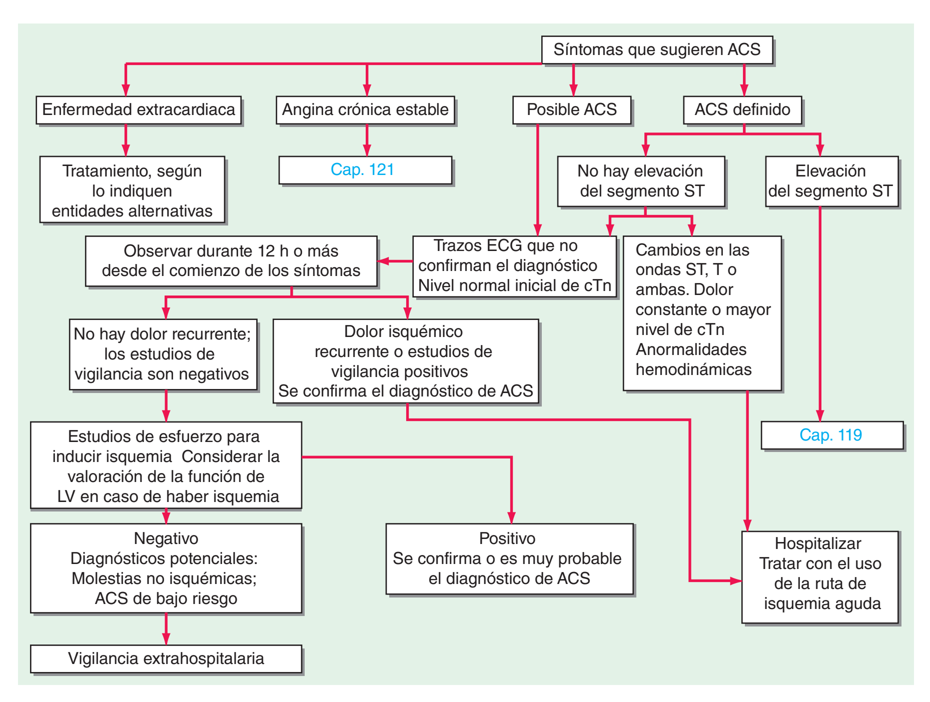


FIGURA 120-1 Algoritmo para la valoración del tratamiento de pacientes en quienes se sospecha síndrome coronario agudo. ***Abreviaturas:*** ACS, síndrome coronario agudo; cTn, troponina cardiaca. (Adaptado con autorización de *JL Anderson et al: J Am Coll Cardiol 61:e179,2013.)*

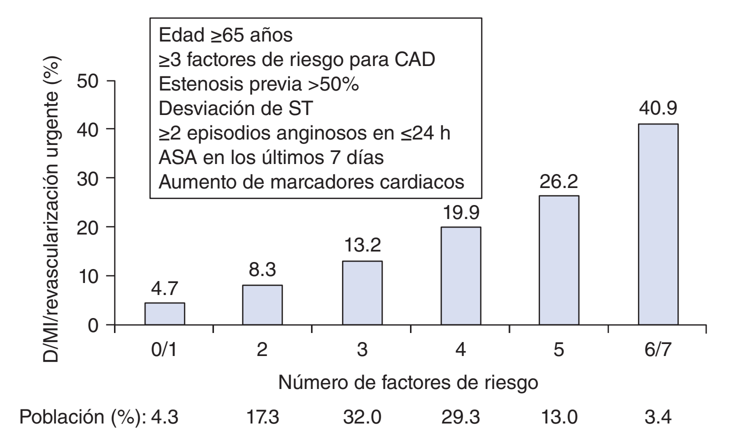


FIGURA 120-2 Calificación de riesgo de trombólisis en infarto del miocardio (TIMI) para angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI). La cantidad de características listadas se correlaciona con el riesgo de muerte (D), infarto del miocardio (MI) o necesidad de revascularización urgente antes de 14 días. ***Abreviaturas:*** ASA, ácido acetilsalicílico; CAD, coronariopatía (modificada de *E Antman et al: JAMA, 2000;284:835.*).

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

- Ácido acetilsalicílico (325 mg al principio y luego 75 a 100 mg/día).
- Antagonista del receptor plaquetario P2Y12 (salvo que exista riesgo excesivo de hemorragia o inmediatamente después de un injerto por derivación de arteria coronaria [CABG]: clopidogrel (300 a 600 mg VO como dosis inicial, para seguir con 75 mg/día); ticagrelor (180 mg VO y continuar con 90 mg VO dos veces al día [la dosis de ácido acetilsalicílico a largo plazo no debe rebasar los 100 mg al día]), o prasugrel (60 mg VO, continuar con 10 mg al día; administrar prasugrel sólo si se planea realizar PCI).
- Anticoagulantes: heparina no fraccionada (UFH) [70 a 100 U/kg (máximo, 5 000 U), continuar con 12 (U/kg)/h (máximo 1 000 U/h)] hasta alcanzar aPTT de 1.5-2.5 × cifra testigo, o heparina de bajo peso molecular [como enoxaparina, 1 mg/kg SC c/12 h]), que es mejor que UFH para disminuir futuras crisis cardiacas graves. Entre las alternativas están: 1) El inhibidor del factor Xa, fondaparinux (2.5 mg SC al día) que se acompaña de menor riesgo de hemorragia, o 2) la bivalirudina, que es un inhibidor directo de trombina [0.75-mg/kg en bolo, continuar con 1.75 (mg/kg)/h] que causa menor hemorragia en pacientes a quienes se practica cateterismo, en comparación con UFH, al que se agrega inhibidor de GP IIb/IIIa.
- En caso de pacientes inestables de alto riesgo que se someten a una PCI, se considera la posibilidad de administrar un antagonista de la GP IIb/IIIa vía IV (p. ej., tirofibán, 0.4 [μg/kg]/min × 30 min y luego 0.1 [μg/kg]/min durante 48 a 96 h o eptifibátido, bolo de 180 μg/kg y luego 2.0 [μg/kg]/min durante 72 a 96 h).

TRATAMIENTOS ANTIISQUÉMICOS

- Nitroglicerina, 0.3 a 0.6 mg por vía sublingual (SL) o en aerosol bucal. Si la molestia torácica persiste después de tres dosis, se administra a intervalos de 5 min y se considera nitroglicerina IV (5 a 10 μg/min, luego se aumentan 10 μg/min cada 3 a 5 min hasta el alivio de los síntomas o que la presión arterial sistólica sea <100 mmHg). No se administran nitratos en individuos que usaron en fecha reciente inhibidores de la fosfodiesterasa-5 para disfunción eréctil (p. ej., no antes de 24 h después de sildenafilo ni 48 h después de tadalafilo).
- Bloqueadores β (p. ej., metoprolol 25 a 50 mg VO c/6 h) hasta alcanzar una frecuencia cardiaca de 50 a 60 lpm. En pacientes con contraindicaciones para bloqueadores β (p. ej., broncoespasmo), considerar el verapamilo de acción prolongada o diltiazem (**cuadro 166-1**) si no se afecta la función contráctil del ventrículo izquierdo.

CUADRO 120-1 Recomendaciones clase I para el uso de una estrategia con penetración corporal temprana

Angina o isquemia recurrente en reposo o con esfuerzo mínimo a pesar del tratamiento antiisquémico
Elevación de TnI o TnT cardiaca
Nueva depresión del segmento ST
Síntomas de CHF, estertores subcrepitantes o agravación de insuficiencia mitral
Prueba de esfuerzo positiva
LVEF <0.40
Inestabilidad hemodinámica o hipotensión
Taquicardia ventricular sostenida
PCI en los seis meses previos o CABG previa
Diabetes
Disfunción renal
Puntuación de alto riesgo

Abreviaturas: CABG, derivación arterial coronaria con injerto; LVEF, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PCI, intervención coronaria percutánea; TnI, troponina I; TnT, troponina T.
Fuente: modificado de Anderson JL *et al.*: J AM Coll Cardiol 61:e179, 2013.

RECOMENDACIONES ADICIONALES

- Ingreso a unidad con vigilancia ECG continua, al principio con reposo en cama.
- Considérese sulfato de morfina, 2 a 5 mg IV cada cinco a 30 min en caso de molestia precordial persistente.
- Agregar un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA (al principio en dosis alta; p. ej., atorvastatina 80 mg al día) y considerar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (**cap. 119**).

ESTRATEGIA CON PENETRACIÓN CORPORAL EN CONTRAPOSICIÓN CON ESTRATEGIA CONSERVADORA

En los individuos con riesgo más alto (**cuadro 120-1**), un régimen con penetración corporal temprano (arteriografía coronaria en las primeras 48 h, aproximadamente, seguida de intervención percutánea o CABG) mejora los resultados. En pacientes de menor riesgo, puede diferirse la angiografía, pero debe realizarse si la isquemia miocárdica recurre de forma espontánea (angina o desviación de ST en reposo o con actividad mínima) o si se desencadena con la prueba de esfuerzo.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

- Debe subrayarse la importancia de eliminar el tabaquismo, lograr el peso ideal, consumir una alimentación con pocas grasas saturadas y grasas *trans* y hacer ejercicio de manera periódica. Estos principios pueden reforzarse si se alienta al paciente a ingresar a un programa de rehabilitación cardiaca.
- Continuar el ácido acetilsalicílico (75 a 100 mg/d), un antagonsta del receptor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), bloqueadores β, estatina en dosis altas e inhibidor de la ACE o antagonista del receptor de angiotensina (sobre todo si el sujeto es hipertenso, diabético o su fracción de expulsión del ventrículo izquierdo es baja).



Para una revisión más detallada, véase Cannon CP, Braunwald E: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (infarto del miocardio y angina inestable sin elevación del segmento ST), cap. 294, p. 1593, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

121 Angina estable crónica

ANGINA

La angina de pecho, la manifestación clínica más frecuente de coronariopatía (CAD), se debe al desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno en el miocardio, muy a menudo como consecuencia de la obstrucción arterial coronaria aterosclerótica. Otros trastornos importantes que alteran este equilibrio y producen angina son valvulopatía aórtica (cap. 114), miocardiopatía hipertrófica (cap. 115) y espasmo arterial coronario (véase más adelante).

Síntomas

Por lo general, la angina se relaciona con esfuerzo o alteración emocional; se alivia en poco tiempo con reposo o nitroglicerina (cap. 31). Los principales factores de riesgo son tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia (fracción de LDL ↑; HDL ↓), diabetes, obesidad y antecedente familiar de CAD antes de los 55 años de edad.

Exploración física

A menudo es normal; los soplos arteriales o las anomalías vasculares retinianas sugieren aterosclerosis generalizada; es frecuente que haya S_4. Durante el episodio anginoso agudo, quizás haya otros signos: S_3 o S_4 intensos, diaforesis, estertores y un soplo transitorio de insuficiencia mitral causado por isquemia del músculo papilar.

Electrocardiograma

Éste tal vez sea normal entre los episodios de angina o quizá muestre un infarto antiguo (cap. 111). Durante la angina, casi siempre aparecen alteraciones en el segmento ST y la onda T (la depresión del segmento ST refleja isquemia subendocárdica; la elevación sugiere infarto agudo o espasmo arterial coronario transitorio). La isquemia aguda a menudo se acompaña de arritmias ventriculares.

Prueba de esfuerzo

Mejora el diagnóstico de CAD (fig. 121-1). El ejercicio se realiza en una banda sin fin o bicicleta, hasta que se alcanza la frecuencia cardiaca deseada o cuando el paciente presenta síntomas (dolor precordial, mareo, hipotensión, disnea intensa, taquicardia ventricular) o aparecen cambios diagnósticos en el segmento ST. La información útil incluye la duración del ejercicio alcanzada; la frecuencia cardiaca y la presión arterial máximas; profundidad, morfología y persistencia de la depresión del segmento ST y si hubo dolor, hipotensión o arritmias ventriculares y en qué nivel de ejercicio aparecieron. La prueba de ejercicio con imágenes con radionúclidos o ecocardiográficas mejora la sensibilidad y la especificidad; es muy valiosa cuando las anomalías del electrocardiograma (ECG) inicial impiden la interpretación de la prueba. ***Nota*:** la prueba de ejercicio no debe realizarse en personas con infarto del miocardio (MI) agudo, angina inestable o estenosis aórtica grave. Si el sujeto es incapaz de efectuar ejercicio, puede aplicarse una prueba de esfuerzo farmacológica con dipiridamol, adenosina, regadenosona, o dobutamina por vía intravenosa (IV), junto con imágenes con radionúclidos o ecocardiográficas (cuadro 121-1). Los pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His (LBBB) en el ECG inicial deben referirse para obtener imágenes por radionúclidos con adenosina o dipiridamol, que son más específicas para el diagnóstico de CAD en estas circunstancias.

Todavía no se define del todo la utilidad pronóstica de la detección coronaria con calcio (CT con haz de electrones o detector múltiple) para el diagnóstico de coronariopatía.

Algunos individuos no presentan dolor torácico durante los episodios isquémicos con el esfuerzo ("isquemia silenciosa"), pero se identifican por las anomalías transitorias en ST y la onda T durante la prueba de esfuerzo (véase más adelante).

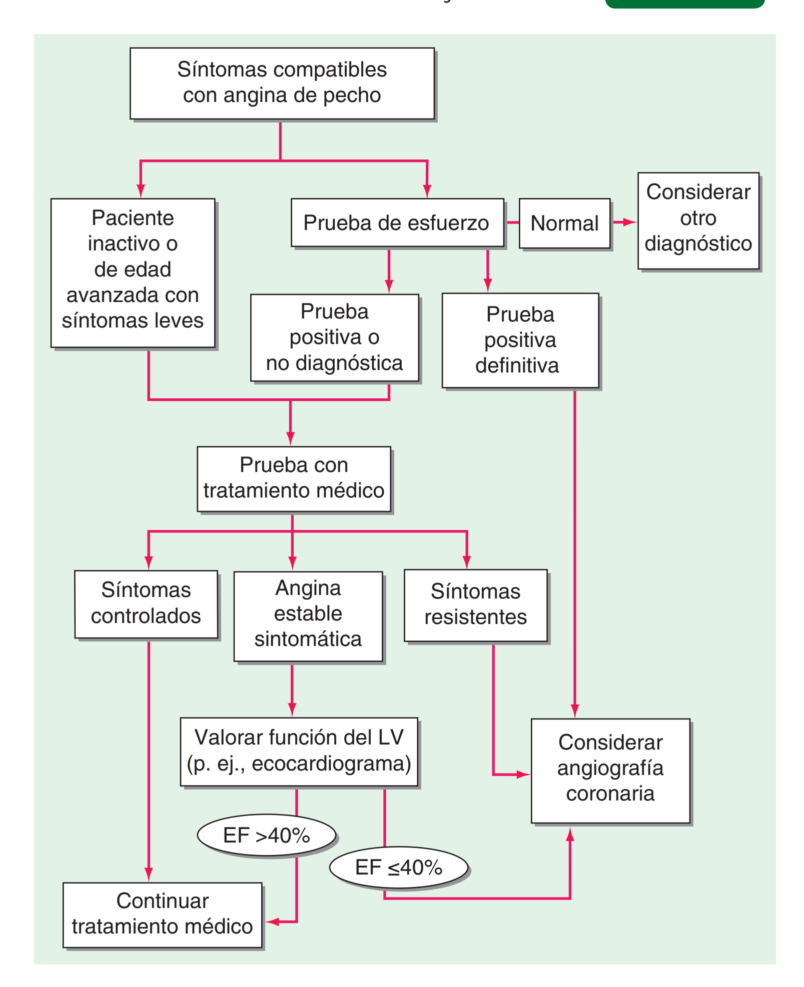


FIGURA 121-1 Función de la prueba de ejercicio en el tratamiento de la coronariopatía (CAD). ***Abreviaturas:*** EF, fracción de expulsión ventricular izquierda; LV, ventrículo izquierdo (modificada de *LS Lilly, en Textbook of Primary Care Medicine, 3rd ed. J Nobel [ed.] St Louis, Mosby, 2001, p. 552*).

Arteriografía coronaria

Ésta es la prueba definitiva para valorar la gravedad de CAD; las principales indicaciones son: 1) angina resistente al tratamiento médico; 2) prueba de ejercicio con resultados positivos marcados (depresión del segmento ST ≥2 mm; inicio de isquemia con carga de trabajo baja o taquicardia ventricular o hipotensión durante el ejercicio) indicativa de afectación de la arteria izquierda principal o de tres arterias; 3) angina recurrente o prueba de ejercicio positiva después de MI; 4) para valorar si hay espasmo arterial coronario, y 5) para estudiar a los pacientes con dolor torácico preexistente en los que las pruebas con penetración corporal no son diagnósticas.

Aún no está definida la función de las técnicas de imágenes coronarias *sin penetración corporal* nuevas (CT y arteriografía por resonancia magnética [MR]).

CUADRO 121-1 Recomendaciones para prueba de esfuerzo

Subgrupo	Estudio recomendado
Paciente capaz de ejercitarse	
Con ST-T normales en ECG inicial	Prueba de ejercicio estándar (banda sin fin, bicicleta o ergometría de brazo)
Si ST-T iniciales alteran la interpretación de la prueba (p. ej., LVH con esfuerzo, digoxina)	Prueba de ejercicio estándar (como la anterior) combinada con *uno de los siguientes*
	Centelleografía por perfusión (talio 201, ^{99m}Tc-sestamibi *o*
	Ecocardiografía
Paciente *incapaz* de ejercitarse (sin importar anomalía inicial en ST-T)	Prueba de estrés farmacológico (dobutamina IV, dipiridamol o adenosina) combinada con los siguientes estudios de imagen:
	Centelleografía por perfusión (talio 201, ^{99m}Tc-sestamibi o PET con rubidio-82 o amoniaco N-13) *o*
	Ecocardiografía *o*
	MRI cardiaca
LBBB en ECG inicial	Adenosina (o dipiridamol) ^{99m}TC-sestamibi o cintigrafía con PET (gammagrafía)

Abreviaturas: LBBB, bloqueo de la rama izquierda del haz de His; LVH, hipertrofia ventricular izquierda; MRI, imagen por resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones.

TRATAMIENTO ANGINA ESTABLE CRÓNICA

GENERAL

- Identificar y tratar factores de riesgo: cese obligatorio del tabaquismo; tratamiento de diabetes, hipertensión y trastornos de los lípidos (cap. 178); recomendar una dieta con poco contenido de grasas saturadas y de grasas *trans*.
- Corregir los factores agravantes que contribuyen a la angina: obesidad patológica, insuficiencia cardiaca congestiva (CHF), anemia, hipertiroidismo.
- Tranquilizar e informar al paciente.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Nitroglicerina sublingual (TNG, 0.3 a 0.6 mg); puede repetirse a intervalos de 5 min; advertir a los pacientes sobre la posibilidad de cefalea o mareo; enseñar el uso profiláctico de nitroglicerina antes de la actividad que suele inducir angina. Si el dolor torácico persiste más de 10 min a pesar de dos o tres dosis de nitroglicerina, el sujeto debe acudir pronto a la institución médica más cercana para valoración de posible síndrome coronario agudo.

Supresión de la angina a largo plazo Se usan las siguientes clases de fármacos, con frecuencia combinados.

Nitratos de acción prolongada Pueden administrarse por muchas vías (cuadro 121-2); se inicia con la dosis y la frecuencia más bajas para limitar la tolerancia y los efectos adversos de cefalea, mareo y taquicardia.

Bloqueadores β (cuadro 117-1) Todos tienen propiedades antianginosas; los fármacos selectivos β_1 tienen menor probabilidad de exacerbar la enfermedad de vías respiratorias o vascular periférica. La dosis debe ajustarse para obtener una frecuencia cardiaca en reposo de 50 a 60 lpm. Las *contraindicaciones* para los bloqueadores β incluyen CHF, bloqueo auriculoventricular (AV), broncoespasmo, diabetes “lábil”. Los efectos adversos son fatiga, broncoespasmo, depresión de la función ventricular izquierda, impotencia, depresión y enmascaramiento de hipoglucemia en diabéticos.

Antagonistas del calcio (cuadro 117-1) Son útiles para la angina estable e inestable, así como para el espasmo coronario. Su combinación con otros antianginosos es útil, pero el verapamilo

CUADRO 121-2 Ejemplos de nitratos de uso frecuente		
	Dosis habitual	**Frecuencia de administración recomendada**
Fármacos de acción corta		
TNG sublingual	0.3-0.6 mg	En caso necesario
TNG aerosol	0.4 mg (una inhalación)	En caso necesario
ISDN sublingual	2.5-10 mg	En caso necesario
Fármacos de acción prolongada		
ISDN		
Oral	5-30 mg	c/8 h
Acción sostenida	40 mg	c/12 h (una vez a.m., luego 7 h más tarde)
TNG ungüento (2%)	0.5-2	c/6 h (con un intervalo de 7-10 h sin nitratos)
TNG parches cutáneos	0.1-0.6 mg/h	Aplicar en la mañana, retirar al acostarse
ISMO		
Oral	20-40 mg	c/12 h (una vez a.m., luego 7 h más tarde)
Acción sostenida	30-240 mg	Una al día

Abreviaturas: TNG, nitroglicerina; ISDN, dinitrato de isosorbida; ISMO, mononitrato de isosorbida; a.m., antes del mediodía.

debe administrarse con mucho cuidado o evitarse del todo en pacientes que utilizan bloqueadores β (efectos aditivos en la disfunción ventricular izquierda). Deben administrarse antagonistas del calcio de liberación sostenida; los de acción corta están asociados con el aumento de la mortalidad por causas coronarias.

Ranolazina En los individuos que continúan con angina estable a pesar de los fármacos estándar mencionados, se debe pensar en la adición de ranolazina (500 a 1 000 mg VO c/12 h), que reduce la frecuencia de los episodios anginosos y mejora la capacidad para el ejercicio sin afectar la presión arterial ni la frecuencia cardiaca. La ranolazina está contraindicada en caso de daño hepático, en pacientes con prolongación del intervalo QT_c o en combinación con fármacos que inhiben su metabolismo (p. ej., ketoconazol, antibióticos macrólidos, inhibidores de la proteasa de VIH, diltiazem y verapamilo).

Ácido acetilsalicílico Una dosis de 81 a 162 mg al día reduce la incidencia de MI en la angina estable crónica, después de MI y en varones asintomáticos. Se recomienda en pacientes con CAD en ausencia de contraindicaciones (hemorragia de tubo digestivo o alergia). Considerar clopidogrel (75 mg/día) en sujetos intolerantes al ácido acetilsalicílico.

Se recomienda la adición de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en pacientes con CAD y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LV) <40%, hipertensión, diabetes o nefropatía crónica.

REVASCULARIZACIÓN MECÁNICA

Se utiliza junto con la modificación de factores de riesgo y tratamientos no quirúrgicos mas no como sustitución de éstos.

Intervención coronaria percutánea (PCI) Técnica de dilatación con globo, por lo general con implantación de endoprótesis coronaria. Se realiza en estenosis con rasgos anatómicos adecuados en vasos nativos e injertos para revascularización; es más eficaz que el tratamiento médico para aliviar la angina. No se ha demostrado que disminuya el riesgo de MI o muerte en la angina estable crónica; no debe realizarse en pacientes asintomáticos o con síntomas leves. Tras la PCI, el alivio inicial de la angina de pecho ocurre en 95% de los pacientes; sin embargo, se presenta recurrencia de la estenosis en 30 a 45% de los casos después de la dilatación con globo y en casi 20% después de la endoprótesis metálica, pero sólo en <10% después de la

CUADRO 121-3 Comparación de procedimientos de revascularización en enfermedad de vasos múltiples

Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Revascularización coronaria percutánea	Con menor penetración corporal Estancia hospitalaria más corta Menor costo inicial Eficaz para aliviar los síntomas	Estenosis recurrente Posible revascularización incompleta Limitada a subgrupos anatómicos específicos
Derivación arterial coronaria con injerto	Tasa baja de angina recurrente Capacidad para lograr la revascularización completa	Costo Riesgo de procedimiento repetido por cierre tardío del injerto Morbilidad y mortalidad de cirugía mayor

Fuente: modificado de DP Faxon, en GA Beller (ed.), *Chronic Ischemic Heart Disease*, en E. Braunwald (ed. serie). *Atlas of Heart Disease*, Philadelphia, Current Medicine, 1994.

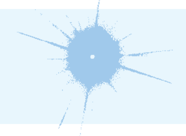
implantación de endoprótesis farmacoactiva (DES). La trombosis de la endoprótesis tardía puede ocurrir raras veces en pacientes con DES; disminuye mediante el tratamiento inhibidor de la función plaquetaria prolongado (ácido acetilsalicílico por tiempo indefinido y antagonista de receptor de P2Y12 plaquetario por un mínimo de 12 meses).

Derivación arterial coronaria con injerto (CABG) Se utiliza de forma apropiada para la angina de pecho resistente al tratamiento no farmacológico o cuando este último no se tolera (y cuando las lesiones no son susceptibles de PCI) o si hay una CAD grave (p. ej., enfermedad de la coronaria principal izquierda o de tres vasos con alteración de la función del LV). En los diabéticos de tipo 2 con CAD multivascular, la CABG más tratamiento médico óptimo es superior al régimen médico sólo en la profilaxia de las complicaciones coronarias graves.

Las ventajas relativas de la PCI y la CABG se resumen en el cuadro 121-3.

ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL (VASOESPASMO CORONARIO)

Espasmo focal intermitente de una arteria coronaria; a menudo se relaciona con lesión aterosclerótica cerca del sitio del espasmo. La molestia torácica es similar a la de la angina, pero es más intensa y casi siempre ocurre en reposo, con elevación transitoria del segmento ST. Puede haber infarto agudo o arritmias malignas durante la isquemia causada por el espasmo. La valoración incluye observación del ECG para detectar elevación del segmento ST durante las molestias; el diagnóstico se confirma en la angiografía coronaria con pruebas de inducción (p. ej., acetilcolina IV). El tratamiento primario consiste en nitratos de acción prolongada y antagonistas del calcio. El pronóstico es mejor en pacientes con arterias coronarias de rasgos anatómicos normales que en aquéllos con estenosis coronarias fijas.



Para una revisión más detallada, véase Antman EM, and Loscalzo J: Cardiopatía isquémica, cap. 293, p. 1578, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

122 Bradiarritmias

Las bradiarritmias se producen por: 1) ausencia del inicio del impulso (disfunción del nódulo sinoauricular) o 2) conducción eléctrica anormal (p. ej., bloqueos en la conducción auriculoventricular [AV]).

DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINOAURICULAR (SA)

Las causas son *intrínsecas* (degenerativa, isquémica, inflamatoria, infiltrativa [p. ej., amiloide senil] o mutaciones poco comunes en el conducto del sodio o genes del marcapasos de corriente) o *extrínsecas* (p. ej., fármacos [β bloqueadores, antagonistas de los conductos del calcio, digoxina], disfunción autonómica, hipotiroidismo).

Los síntomas se deben a *bradicardia* (fatiga, debilidad, mareo, síncope) o a episodios de *taquicardia* relacionada (p. ej., palpitaciones rápidas, angina) en pacientes con síndrome del seno enfermo (SSS).

Diagnóstico

Examinar el electrocardiograma (ECG) en busca de datos de bradicardia sinusal (ritmo sinusal de <60 lpm) o falta de aumento de la frecuencia con el ejercicio, pausas sinusales o bloqueo de salida. En pacientes con SSS, hay periodos de taquicardia (es decir, fibrilación o aleteo auricular). La vigilancia ECG prolongada (Holter por 24 a 48 h o monitor de episodios cíclicos por 30 días) ayuda a identificar estas anomalías. Rara vez se requieren pruebas electrofisiológicas con penetración corporal para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINOAURICULAR

Eliminar o tratar causas extrínsecas, como fármacos contribuyentes o hipotiroidismo. De lo contrario, los síntomas de la bradicardia responden a la colocación de un marcapasos permanente. En el SSS, se trata la fibrilación o los aleteos auriculares relacionados, como se indica en el capítulo 123.

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

El bloqueo de la conducción desde la aurícula hasta el ventrículo puede ser estructural y permanente o reversible (p. ej., autonómico, metabólico, farmacológico) (cuadro 122-1).

Primer grado (fig. 122-1A)

Intervalo PR prolongado constante (>0.20 s). Puede ser normal o secundario al aumento del tono vagal o fármacos (p. ej., β bloqueadores, diltiazem, verapamilo, digoxina); casi nunca requiere tratamiento.

Segundo grado (fig. 122-1B)

Mobitz I (Wenckebach)

Complejo QRS estrecho, aumento progresivo del intervalo PR hasta que se pierde un latido ventricular y luego se repite la secuencia (fig. 122-1D). Se observa en la intoxicación farmacológica (digitálicos, β bloqueadores), aumento del tono vagal, MI inferior. Casi siempre es transitorio y no requiere tratamiento; si hay síntomas, administrar atropina (0.6 mg IV, repetir × 3-4) o marcapasos temporal.

Mobitz II

Intervalo PR fijo con pérdida ocasional de latidos con un patrón 2:1, 3:1 o 4:1. El complejo QRS casi siempre es ancho. Se observa con MI o enfermedad degenerativa del sistema de conducción; más grave que el tipo Mobitz I, puede progresar de forma súbita hasta el bloqueo AV completo; está indicado un marcapasos permanente.

CUADRO 122-1 Causas de bloqueo auriculoventricular

Autonómicas	
Hipersensibilidad del seno carotídeo	Vasovagal
Metabólicas y endocrinas	
Hiperpotasemia	Hipotiroidismo
Hipermagnesemia	Insuficiencia suprarrenal
Farmacológicas	
Bloqueadores β	Adenosina
Antagonistas de los conductos del calcio	Antiarrítmicos (clases I y III)
Digitálicos	Litio
Infecciosas	
Endocarditis	Tuberculosis
Enfermedad de Lyme	Difteria
Enfermedad de Chagas	Toxoplasmosis
Sífilis	
Hereditarias y congénitas	
Cardiopatía congénita	Síndrome de Kearns-Sayre (OMIM #530000)
SLE materno	Distrofia miotónica
Inflamatorias	
SLE	MCTD
Artritis reumatoide	Esclerodermia
Infiltrativas	
Amiloidosis	Hemocromatosis
Sarcoidosis	
Neoplásicas y traumáticas	
Linfoma	Radiación
Mesotelioma	Ablación de catéter
Melanoma	
Degenerativa	
Enfermedad de Lev	Enfermedad de Lenègre
Coronariopatía	
MI agudo	

Abreviaturas: MCTD, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; MI, infarto del miocardio; SLE, lupus eritematoso sistémico; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man* (base de datos).

Tercer grado (bloqueo AV completo) (fig. 122-1C)

Falla completa de la conducción de las aurículas a los ventrículos; las aurículas y los ventrículos se despolarizan de forma independiente. Puede ocurrir con MI, toxicidad por digitálicos o enfermedad degenerativa del sistema de conducción. Casi siempre está indicado un marcapasos permanente, excepto cuando es reversible (p. ej., por fármacos o si sólo aparece de forma transitoria por MI sin bloqueo de rama del haz de His relacionado).



Para una revisión más detallada, véase Spragg DD, Tomaselli GF: Las bradiarritmias: trastornos del nódulo sinoauricular, cap. 274, p. 1466; y cap. 275, y Spragg DD, Tomaselli GF: Bradiarritmias: trastornos del nódulo auriculoventricular, p. 1470, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

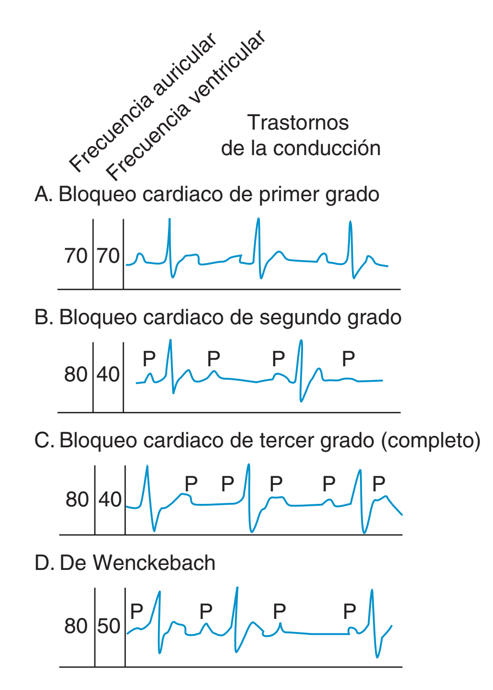


FIGURA 122-1 Bradiarritmias (modificada de *BE Sobel, E Braunwald: HPMI-9, p. 1052*).

123 Taquiarritmias

Las taquiarritmias pueden aparecer en presencia o ausencia de cardiopatía estructural; son más graves en el primer caso. Los trastornos que causan arritmias son: 1) isquemia miocárdica; 2) insuficiencia cardiaca congestiva (CHF); 3) hipoxemia; 4) hipercapnia; 5) hipotensión; 6) trastornos electrolíticos (p. ej., hipopotasemia o hipomagnesemia), 7) toxicidad farmacológica (digoxina, fármacos que prolongan el intervalo QT); 8) cafeína, y 9) etanol.

Diagnóstico

Se analiza el electrocardiograma (ECG) en busca de datos de cambios isquémicos (cap. 111), prolongación o acortamiento del intervalo QT, características de síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (véase más adelante) o elevación en las derivaciones V_1-V_3 típica del síndrome de Brugada. Con respecto al diagnóstico de taquiarritmias, véase la figura 123-1; es necesario identificar siempre la actividad auricular y la relación entre las ondas P y los complejos QRS. Las siguientes medidas ayudan al diagnóstico.

CUADRO 123-1 Características clínicas y electrocardiográficas de las arritmias frecuentes

Ritmo	Frecuencia auricular	Características	Masaje del seno carotídeo	Condiciones desencadenantes	Tratamiento inicial
Complejo QRS estrecho					
Extrasístoles auriculares	—	Onda P anormal, anchura de QRS normal	—	Puede ser normal o causada por ansiedad, CHF, hipoxia, cafeína, electrólitos anormales (K^+↓, Mg^{2+}↓)	Retirar causa desencadenante; si es sintomático, bloqueador β
Taquicardia sinusal	100–160	Contorno de onda P normal	Descenso gradual de frecuencia	Fiebre, ansiedad, deshidratación, dolor, CHF, hipertiroidismo, EPOC	Eliminar causa; si es sintomático, bloqueador β
Taquicardia nodal AV (reentrada)	120–250	Onda P ausente o retrógrada	Conversión súbita del ritmo sinusal (o sin efecto)	Puede ocurrir en sujetos sanos	Maniobras vagales; si no tienen éxito: adenosina, verapamilo, bloqueador β, cardioversión (100-200 J). Para prevenir recurrencia: bloqueador β, verapamilo, diltiazem, digoxina, fármaco del grupo IC o ablación por catéter
Taquicardia auricular	130–200	Contorno de P diferente a la onda P sinusal; puede haber bloqueo AV; la forma automática muestra "calentamiento" de la frecuencia en varios latidos	Puede ↑ el bloqueo AV	Toxicidad por digitálicos, neumopatía, cicatrices de intervención quirúrgica cardiaca	En toxicidad por digitálicos: detener digoxina, corregir [K^+]. Sin toxicidad por digitálicos: reducir frecuencia con bloqueador β, verapamilo o diltiazem; puede intentarse conversión con procainamida o amiodarona IV; si no hay éxito, se procede la cardioversión o eliminación del catéter

Aleteo auricular Fibrilación auricular	260–300 >350	Ondas de aleteo en" dientes de sierra"; bloqueo 2:1, 4:1 Sin P discreta; QRS espaciado en forma irregular	Bloqueo AV ↑: Frecuencia ventricular ↓ Frecuencia ventricular↓	Enfermedad de válvula mitral, hipertensión, embolia pulmonar, pericarditis, después de cirugía cardiaca, hipertiroidismo; enfermedad pulmonar obstructiva, EtOH, idiopática	1. Disminuir frecuencia ventricular; bloqueador β, verapamilo, diltiazem o digoxina 2. Convertir a NSR (después de anticoagulación si es crónica) por medios eléctricos (50-100 J para aleteo auricular, 100-200 J para fibrilación auricular), o químicos con ibutilida IV o un fármaco oral del grupo IC, III o IA[a] El flutter auricular puede reaccionar a la estimulación auricular rápida y la ablación por radiofrecuencia, que es muy eficaz para evitar recidivas; hay que pensar en la ablación en el caso de recidivas de la fibrilación auricular
Taquicardia auricular multifocal	100–150	Más de 3 ondas P de formas diferentes con intervalos PR variables	Sin efecto	Insuficiencia respiratoria grave	Tratar neumopatía subyacente; puede usarse verapamilo para disminuir la frecuencia ventricular; los fármacos del grupo IC o amiodarona pueden ↓ los episodios
Complejo QRS ancho					
Extrasístoles ventriculares		Pausa compensadora entre latidos normales	Sin efecto	CAD, MI, CHF, hipoxia, hipopotasemia, toxicidad por digitálicos, intervalo QT prolongado (congénito o fármacos relacionados)	Tal vez no requiera tratamiento; si es necesario para supresión sintomática, usar bloqueador β
Taquicardia ventricular		Frecuencia de QRS 100-250; frecuencia un poco irregular	Sin efecto		Si es inestable: conversión/desfibrilación eléctrica (≥200 J monofásico o 100 J bifásico) De lo contrario: agudo (IV): amiodarona, lidocaína, procainamida; crónico: casi siempre ICD. Pacientes sin cardiopatía estructural (p. ej., taquicardia ventricular del haz de salida focal) a veces responden a bloqueadores β o verapamilo

(*continúa*)

CUADRO 123-1 Características clínicas y electrocardiográficas de las arritmias frecuentes (*Continuación*)

Ritmo	Frecuencia auricular	Características	Masaje del seno carotídeo	Condiciones desencadenantes	Tratamiento inicial
Ritmo idioventricular acelerado (AIVR)		Inicio y final graduales; frecuencia de QRS de 40-120		MI agudo, cocaína, miocarditis	Casi siempre ninguno; si hay síntomas, usar atropina o control del ritmo auricular
Fibrilación ventricular		Actividad eléctrica errática	Sin efecto		Desfibrilación inmediata
Taquicardia ventricular en entorchado (*torsade de pointes*)		Taquicardia ventricular con oscilaciones sinusoidales de la altura de QRS	Sin efecto	Intervalo QT prolongado (congénito o por fármacos relacionados)	Magnesio IV (bolos de 1-2 g); sobreestimulación; isoproterenol para la bradicardia causada por la taquicardia ventricular en entorchado (a menos que haya CAD); lidocaína Fármacos que prolongan el intervalo QT están contraindicados
Taquicardias supraventriculares con conducción ventricular anormal		Onda P típica del ritmo supraventricular; complejo QRS ancho por conducción a través de vías parcialmente resistentes		Causas de los ritmos supraventriculares respectivos listados antes; la fibrilación auricular con QRS ancho y rápido puede deberse a preexcitación (WPW)	Igual al tratamiento del ritmo supraventricular respectivo; si la frecuencia ventricular es rápida (>200), tratar como WPW (véase texto)

[a] Los grupos de fármacos antiarrítmicos se listan en el cuadro 123-2.
Abreviaturas: CAD, coronariopatía; COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EtOH, alcohol etílico; ICD, desfibrilador cardioversor implantable; NSR, ritmo sinusal normal; WPW, [síndrome de] Wolff-Parkinson-White.

CUADRO 123-2 Ejemplos de fármacos antiarrítmicos				
Fármaco	**Dosis de impregnación**	**Dosis de sostén**	**Efectos secundarios**	**Excreción**
Clase IA				
Quinidina		Oral: 300-600 mg c/6 h	Diarrea, acúfenos, prolongación de QT, hipotensión, anemia, trombocitopenia	Hepática
Procainamida	IV: 15 mg/kg en 60 min	IV: 1-4 mg/min	Náusea, síndrome similar a lupus, agranulocitosis, prolongación de QT	Renal y hepática
		Oral: 500-1 000 mg c/4 h		
Liberación sostenida		Oral: 1 000-2 500 mg c/12 h		
Disopiramida		Oral: 100-300 mg c/6-8 h	Depresión miocárdica, bloqueo AV, prolongación QT, efectos anticolinérgicos	Renal y hepática
Liberación sostenida		Oral: 200-400 mg c/12 h		
Clase IB				
Lidocaína	IV: 1 mg/kg en bolo seguido de 0.5 mg/kg en bolo c/8-10 min hasta 3 mg/kg en total	IV: 1-4 mg/min	Confusión, convulsiones, paro respiratorio	Hepática
Mexiletina		Oral: 150-300 mg c/8-12 h	Náusea, temblor, trastorno de la marcha	Hepática
Clase IC				
Flecainida		Oral: 50-200 mg c/12 h	Náusea, exacerbación de arritmia ventricular, prolongación de intervalos PR y QRS	Hepática y renal
Propafenona		Oral: 150-300 mg c/8 h		Hepática
Clase II				
Metoprolol	IV: 5-10 mg c/5 min × 3	Oral: 25-100 mg c/6 h	CHF, bradicardia, bloqueo AV, broncoespasmo	Hepática
Esmolol	IV: 500 µg/kg en 1 min	IV: 50 (µg/kg)/min		

(*continúa*)

CUADRO 123-2 **Ejemplos de fármacos antiarrítmicos (*Continuación*)**

Fármaco	Dosis de impregnación	Dosis de sostén	Efectos secundarios	Excreción
Clase III				
Amiodarona	Oral: 800-1 600 mg c/día × 1-2 semanas, luego 400-600 mg/día × 3 semanas	Oral: 100-400 mg c/día	Anomalías tiroideas, fibrosis pulmonar, hepatitis, piel azulosa	Hepática
	IV: 150 mg en 10 min	IV: 1 mg/min × 6 h, luego 0.5 mg/min		
Ibutilida	IV (≥60 kg): 1 mg en 10 min, puede repetir después de 10 min	—	Taquicardia ventricular en entorchado, hipotensión, náusea	Hepática
Dofetilida		Oral: 125-500 μg c/12 h	Taquicardia ventricular en entorchado, cefalea, mareo	Renal
Sotalol		Oral: 80-160 mg c/12 h	Fatiga, bradicardia, exacerbación de arritmia ventricular	Renal
Dronedarona		VO: 400 mg c/12 h	Bradicardia, bloqueo AV, QT prolongado, exacerbación de insuficiencia cardiaca, molestia digestiva	Hepática
Clase IV				
Verapamilo	IV: 2.5-10 mg en 3-5 min	IV: 2.5-10 mg/h	Bloqueo AV, CHF, hipotensión, estreñimiento	Hepática
		Oral: 80-120 mg c/6-8 h		
Diltiazem	IV: 0.25 mg/kg durante 3-5 min (máximo 20 mg)	IV: 5-15 mg/h		Hepática
		Oral: 30-60 mg c/6 h		
Otros				
Digoxina	IV, oral: 0.75-1.5 mg en 24 h	IV, oral: 0.125-0.25 mg c/día	Náusea, bloqueo AV, arritmias ventricular y supraventricular	Renal
Adenosina	IV: 6 mg en bolo rápido; si no hay efecto, bolo de 12 mg	—	Hipotensión transitoria o pausa auricular	—

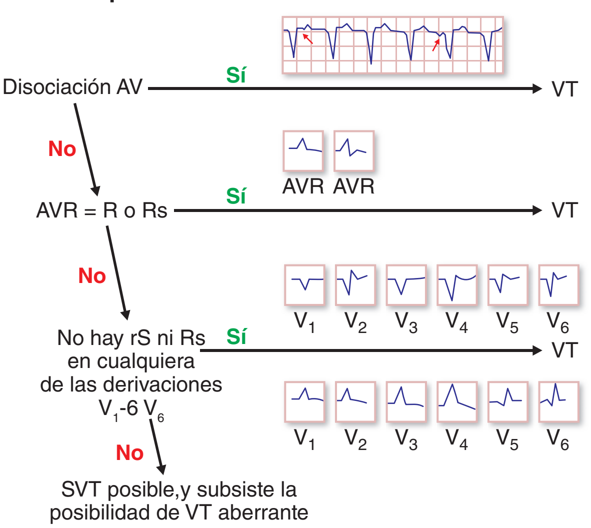


FIGURA 123-1 Algoritmo para diferenciar la taquicardia ventricular (VT), de la supraventricular (SVT).

- Obtener una tira de ritmo larga de las derivaciones II, aVF o V_1. Las ondas P pueden volverse más evidentes si se duplica de modo intencional el voltaje del ECG.
- Colocar derivaciones ECG accesorias (p. ej., derivaciones torácicas derechas) para ayudar a identificar las ondas P. Registrar el ECG durante el masaje del seno carotídeo (cuadro 123-1). ***Nota***: no masajear ambas carótidas al mismo tiempo.
- En caso de síntomas intermitentes, considerar un monitor Holter por 24 h (si los síntomas ocurren todos los días), un monitor de episodios o activado por el paciente o que recuerda de forma continua cada dos a cuatro semanas y si los síntomas son muy infrecuentes pero intensos, un monitor cíclico implantado. La prueba de ejercicio estándar es útil para desencadenar arritmias con fines diagnósticos.

Las taquiarritmias con latidos de complejo QRS ancho pueden representar taquicardia ventricular o taquicardia supraventricular con conducción anormal. Los factores que inducen la taquicardia ventricular incluyen: 1) disociación AV, 2) R o Rs monomórficas en la reentrada auriculoventricular (AVR), 3) concordancia de QRS con ondas R o S monofásicas en derivaciones $V_{1\text{-}6}$ (**figura 123-1**).

TRATAMIENTO TAQUIARRITMIAS (CUADROS 123-1 Y 123-2)

Deben corregirse las causas principales (listadas antes). Si existe daño hemodinámico (angina, hipotensión, CHF), se procede a cardioversión inmediata.

No se aplica cardioversión a la taquicardia sinusal; es preciso tener precaución si se sospecha toxicidad por digitálicos. Se inician los fármacos según se indica en los cuadros; se vigilan las concentraciones farmacológicas y los intervalos ECG (sobre todo QRS y QT). Hay que reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática o renal según se indica en el cuadro 123-3. La eficacia farmacológica se confirma mediante vigilancia ECG (o Holter), prueba de esfuerzo y, en circunstancias especiales, con una prueba electrofisiológica con penetración corporal.

Todos los fármacos antiarrítmicos tienen efectos secundarios tóxicos potenciales, incluido inicio de arritmias ventriculares, sobre todo en individuos con disfunción del ventrículo izquierdo (LV) o antecedente de arritmias ventriculares sostenidas. La prolongación de QT inducida por fármacos y la taquicardia ventricular helicoidal relacionada (cuadro 123-1) son más frecuentes con medicamentos de los grupos IA y III; el fármaco debe suspenderse si el intervalo QTc (QT dividido entre la raíz cuadrada del intervalo RR) aumenta >25%. Los antiarrítmicos deben evitarse en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas después de infarto del miocardio, ya que elevan el riesgo de mortalidad.

FIBRILACIÓN AURICULAR (AF) CRÓNICA

Valorar la causa potencial subyacente (p. ej., tirotoxicosis, estenosis mitral, consumo excesivo de etanol, embolia pulmonar). Los pacientes de enfermedad reumática de válvula mitral o con una calificación de CHA_2 DS_2-VASc ≥2 (un punto cada uno, que corresponden a CHF, hipertensión diabetes, vasculopatías, 65 a 75 años de edad, género femenino; 2 puntos a cada uno, por tener 75 años de edad; antecedentes de apoplejía o TIA) deben recibir anticoagulantes como warfarina (INR, 2.0-3.0) o el caso de AF que no se acompaña de valvulopatía, nuevos anticoagulantes orales que no necesitan la medición seriada del tiempo de protrombina, como dabigatran, 150 mg c/12 h en caso de depuración de creatinina (CrCl) >30 mL/min (75 mg 2 veces al día en caso de CrCl de 15-30 mL/min); rivaroxaban, 20 mg al día con la cena (15 mg al día en caso de CrCl de 15-50 mL/min; no usar si CrCl <15) o apixaban, 5 mg 2 veces al día (2.5 mg 2 veces al día si están presentes dos de los siguientes factores: edad ≥80 años; peso ≤60 kg, creatinina sérica ≥1.5 md/100 mL). También se considerará el uso de anticoagulantes en caso de una calificación de CHA_2 DS_2-VASc de 1. Se administa ácido acetilsalicílico en dosis incluso de 325 mg/día si CHA_2 DS_2-VASc es de 0-1 o si existen contraindicaciones para el uso de anticoagulantes sistémicos.

Se controla la frecuencia ventricular (60 a 80 lpm en reposo, <100 lpm con ejercicio ligero) con bloqueadores β, antagonistas de los conductos del calcio (verapamilo, diltiazem) o digoxina.

Considérese la cardioversión (100 a 200 J) después de tres semanas o más de anticoagulación terapéutica o en la fase aguda si no se encuentra un trombo auricular izquierdo en la ecocardiografía transesofágica, sobre todo si hay síntomas a pesar del control de la frecuencia. El inicio de un fármaco del grupo IC, III o IA antes de la cardioversión eléctrica facilita la conservación del ritmo sinusal después del procedimiento exitoso. Se prefieren los fármacos clase IC (cuadro 123-2) en individuos sin cardiopatía estructural y se recomiendan los fármacos clase III en presencia de disfunción ventricular izquierda o coronariopatía. La anticoagulación debe continuarse por un mínimo de tres semanas después de la cardioversión exitosa.

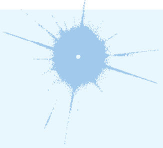
La ablación con catéter puede considerarse en la fibrilación auricular (AF) sintomática recurrente que no responde a medidas farmacológicas.

SÍNDROME DE PREEXCITACIÓN (O SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE [WPW])

La conducción ocurre a través de una vía accesoria entre las aurículas y los ventrículos. El ECG inicial casi siempre muestra un intervalo PR corto y ascenso “sucio” de QRS (onda δ). Las taquiarritmias relacionadas son de dos tipos.

- Taquicardia con complejo QRS angosto (conducción anterógrada a través del nódulo AV). Tratar con cuidado con adenosina IV o un bloqueador β, verapamilo o diltiazem (cuadro 123-2).
- Taquicardia con complejo QRS ancho (conducción anterógrada a través de una vía accesoria); también puede relacionarse con fibrilación auricular con una frecuencia ventricular muy alta (>250/min), lo cual podría degenerar en fibrilación ventricular. Si hay daño hemodinámico, está indicada la cardioversión inmediata; de lo contrario, se trata con procainamida IV o ibutilida (cuadro 123-2), no con digoxina, bloqueador β ni verapamilo.

Considerar la ablación con catéter de la vía accesoria para la prevención a largo plazo.



Para una revisión más detallada, véase Michaud GF, Stevenson WG: Taquiarritmias supraventriculares, cap. 276, p. 1476 y John RM, Stevenson WG: Arritmias ventriculares, cap. 277, p. 1489, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

124 Insuficiencia cardiaca y corazón pulmonar

INSUFICIENCIA CARDIACA

Definición

Anomalías de la estructura o la función del corazón que dan por resultado síntomas clínicos (p. ej., disnea, fatiga) y signos (p. ej., edema, estertores), hospitalizaciones, calidad deficiente de vida y una supervivencia más breve. Es importante identificar la naturaleza subyacente de la cardiopatía y los factores que desencadenan la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) aguda.

Cardiopatía subyacente

Incluye: 1) estados que disminuyen la función ventricular sistólica (HFrEF; p. ej., coronariopatía, hipertensión, miocardiopatía dilatada, valvulopatía, cardiopatía congénita) y 2) estados de insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada (HFpEF; p. ej., miocardiopatías restrictivas, miocardiopatía hipertrófica, fibrosis, trastornos endomiocárdicos), también denominada *insuficiencia diastólica*.

Factores agudos desencadenantes

Incluyen: 1) consumo excesivo de sodio; 2) falta de cumplimiento con los fármacos para la insuficiencia cardiaca; 3) infarto del miocardio (MI) agudo (puede ser silencioso); 4) exacerbación de la hipertensión; 5) arritmias agudas; 6) infecciones y fiebre; 7) embolia pulmonar; 8) anemia; 9) tirotoxicosis; 10) embarazo; 11) miocarditis aguda o endocarditis infecciosa, y 12) ciertos fármacos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos, verapamilo).

Síntomas

Se deben a la perfusión inadecuada de los tejidos periféricos (fatiga) y aumento de las presiones de llenado intracardiacas (disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema periférico).

Exploración física

Distensión de la yugular, S_3 (HFrEF/sobrecarga de volumen) congestión pulmonar (estertores, matidez sobre región de derrame pleural), edema periférico, hepatomegalia y ascitis. Es frecuente la taquicardia sinusal.

En pacientes con HFpEF, a menudo hay S_4.

Estudios de imágenes

La *radiografía torácica* a veces revela cardiomegalia, redistribución vascular pulmonar, líneas B de Kerley, derrames pleurales.

La contracción ventricular izquierda y la disfunción diastólica pueden valorarse por *ecocardiografía* con registros Doppler, y EF calculada. Además, la ecocardiografía permite identificar cardiopatía valvular, pericárdica o congénita, así como anomalías en el movimiento regional de la pared típicas de la coronariopatía. Puede ser útil MR del corazón para valorar la estructura, la masa y los volúmenes ventriculares y así conocer el origen de la insuficiencia cardiaca (p. ej., CAD, amiloide, hemocromatosis). La determinación del péptido natriurético de tipo B (BNP) o en pro-BNP N-terminal distingue las causas de disnea cardiacas de las pulmonares (elevación en la primera).

Trastornos que simulan CHF

Neumopatía: bronquitis crónica, enfisema y asma (**caps. 129 y 131**); determinar producción de esputo, así como anomalías en la radiografía torácica y pruebas de función pulmonar. *Otras causas de edema periférico son:* obesidad, venas varicosas e insuficiencia venosa que no origina distensión de vena yugular. El edema por disfunción renal a menudo se acompaña de aumento de la creatinina sérica y resultados anormales en el análisis urinario (**cap. 36**).

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA CARDIACA

Se orienta al alivio sintomático, la prevención de la remodelación cardiaca adversa y prolongar la supervivencia. En el **cuadro 124-1,** se presenta una revisión del régimen terapéutico; en particular, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y los β bloqueadores son las bases del tratamiento en pacientes con HFrEF. Una vez que aparecen los síntomas:

- *Controlar la retención excesiva de líquido*: 1) *Restricción del sodio alimentario* (eliminar alimentos salados, como patatas fritas, sopas enlatadas, tocino, sal adicional en la mesa); requerimientos más estrictos (<2 g NaCl/día) en la CHF avanzada. Si existe hiponatremia por dilución, restringir la ingestión de líquido (<1 000 mL/día); 2) *Diuréticos*: *los diuréticos de asa* (p. ej., furosemida [**cuadro 124-2**]) son los más potentes y a diferencia de las tiazidas, conservan su eficacia cuando la tasa de filtración glomerular (GFR) es <25 mL/min. Se combina un diurético de asa con una tiazida o metolazona para obtener un mayor efecto.

Durante la diuresis, medir el peso todos los días; se busca una pérdida de 1 a 1.5 kg por día.

- *Inhibidores de la ACE* (cuadro 124-2). Se recomiendan como tratamiento estándar inicial para la CHF. Prolongan la vida en pacientes con CHF sintomática, retrasan el comienzo de CHF en sujetos con disfunción asintomática de LV y disminuyen la mortalidad cuando se comienza su uso poco después de MI agudo. Los inhibidores de la ACE pueden causar hipotensión importante en sujetos con hipovolemia, por lo cual deben iniciarse en la dosis más baja (p. ej., captoprilo, 6.25 mg VO c/8 h). Pueden sustituirse por un antagonistas del receptor de angiotensina (ARB) (cuadro 124-2) si el paciente es intolerante al inhibidor de la ACE (p. ej., por tos o angioedema). En su lugar considerar la hidralazina más un nitrato oral en personas que generan hiperpotasemia o insuficiencia renal con un inhibidor de la ACE.
- *Bloqueadores* β (cuadro 124-2). Administrados en dosis que se aumentan de manera gradual mejoran los síntomas y prolongan la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca y EF baja <40%. Se inicia con una dosis baja y se aumenta de forma gradual (p. ej., carvedilol, 3.125 mg c/12 h y duplicar cada dos semanas según la tolerancia hasta un máximo de 25 mg c/12 h [para peso >85 kg] o 50 mg c/12 h [para peso >85 kg]).
- La adición de antagonistas de la aldosterona (*espironolactona* o *eplerenona* [cuadro 124-2]), con el tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada disminuye la mortalidad. Tal tratamiento se valora en los pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca de clase II/IV y LVEF ≤35%. Se debe utilizar con cautela cuando se combine con un inhibidor de la ACE o un ARB para evitar hiperpotasemia.
- La *digoxina* es útil en la insuficiencia cardiaca causada por: 1) disfunción sistólica marcada (dilatación LV, EF baja, S_3) y 2) insuficiencia cardiaca relacionada con fibrilación auricular (AF) y frecuencia ventricular rápida. A diferencia de los inhibidores de la ACE y los bloqueadores β, la digoxina no prolonga la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca, pero reduce las hospitalizaciones. No está indicada en la CHF causada por enfermedad pericár-

CUADRO 124-1 Tratamiento de la insuficiencia cardiaca

1. Medidas generales
   a. Restringir el consumo de sal
   b. Evitar antiinflamatorios no esteroideos
   c. Inmunizar contra la gripe y la neumonía neumocócica
2. Diuréticos
   a. Administrar en pacientes con sobrecarga de volumen para alcanzar presión de la yugular (JVP) normal y aliviar el edema
   b. Pesaje diario para ajustar la dosis
   c. En caso de resistencia a diuréticos, administrar IV o usar dos diuréticos combinados (p. ej., furosemida más metolazona)
3. Inhibidores de la ACE o antagonista del receptor para angiotensina
   a. Para todo paciente con insuficiencia cardiaca sistólica de LV o disfunción de LV asintomática
   b. Contraindicaciones: K^+ sérico >5.5, insuficiencia renal avanzada (p. ej., creatinina >3 mg/100 mL), estenosis arterial renal bilateral, embarazo
4. Bloqueadores β
   a. En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática o asintomática y LVEF <40%, en combinación con inhibidor de la ACE y diuréticos.
   b. Contraindicaciones: broncoespasmo, bradicardia sintomática o bloqueo cardiaco avanzado, insuficiencia cardiaca inestable.
5. Antagonista de aldosterona
   a. Valorar para insuficiencia cardiaca de clase II-IV y LVEF <35%
   b. Evitar si K^+ es >5.0 o la creatinina es >2.5 mg/100 mL
6. Digitálicos
   a. Para individuos con síntomas persistentes de insuficiencia cardiaca sistólica (sobre todo si hay fibrilación auricular), agregado al inhibidor de la ACE, diuréticos, bloqueadores β
7. Otras medidas
   a. Considerar combinación de hidralazina y nitrato oral si el sujeto es intolerante al inhibidor de la ACE/ARB
   b. Considerar la ivabradina para la LVEF ≤35% si el ritmo es sinusal, la frecuencia es >70 lpm, si ya se usa el β bloqueador máximo tolerado o si hay contraindicación para el bloqueador β.
   c. Considerar resincronización ventricular (marcapasos biventricular) para individuos con insuficiencia cardiaca clase III o IV, LVEF <35% y QRS >120 ms
   d. Considerar un desfibrilador cardioversor implantable (ICD) en pacientes con insuficiencia cardiaca clases II-III y fracción de expulsión <35%

dica, miocardiopatía restrictiva o estenosis mitral (a menos que haya AF). La digoxina está contraindicada en miocardiopatía hipertrófica y en individuos con bloqueo de la conducción AV.

– La dosis de la digoxina (0.125-0.25 mg c/24 h) depende de la edad, el peso y la función renal; se guía con las mediciones de la concentración sérica de digoxina (mantener concentración <1.0 ng/mL).
– *La toxicidad por digitálicos* puede desencadenarse por hipopotasemia, hipoxemia, hipercalcemia, hipotiroidismo o isquemia miocárdica. Los primeros signos de toxicidad son anorexia, náusea y letargo. Los *efectos tóxicos en el corazón* comprenden disritmias ventriculares y supraventriculares y todos los grados de bloqueo AV. Al primer signo de toxicidad por digitálicos, se suspende el fármaco; hay que mantener la concentración sérica de potasio entre 4.0 y 5.0 mmol/L. Las bradiarritmias y el bloqueo AV a veces

CUADRO 124-2 Fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con disminución de EF		
	Dosis inicial	**Dosis máxima**
Diuréticos		
Furosemida	20-40 mg c/24 h o c/12 h	400 mg/día
Torsemida	10-20 mg c/24 h o c/12 h	200 mg/día
Bumetanida	0.5-1.0 mg c/24 h o c/12h	10 mg/día
Hidroclorotiazida	25 mg c/24 h	100 mg/día
Metolazona	2.5-5.0 mg c/24 h o c/12h	20 mg/día
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina		
Captoprilo	6.25 mg c/8 h	50 mg c/8 h
Enalaprilo	2.5 mg c/12 h	10-20 mg c/12 h
Lisinoprilo	2.5-5.0 mg c/24 h	20-40 mg c/24 h
Ramiprilo	1.25-2.5 mg c/12 h	2.5-5 mg c/12 h
Trandolaprilo	0.5 mg c/24 h	4 mg c/24 h
Antagonistas del receptor para angiotensina		
Valsartán	40 mg c/12 h	160 mg c/12 h
Candesartán	4 mg c/24 h	32 mg c/24 h
Losartán	25-50 mg c/24 h	150 mg c/24 h
Antagonistas del receptor β		
Carvedilol	3.125 mg c/12 h	25-50 mg c/12 h
Bisoprolol	1.25 mg c/24 h	10 mg c/24 h
Metoprolol, succinato CR	12.5-25 mg c/24 h	200 mg c/24 h
Antagonistas de la aldosterona		
Espironolactona	12.5-25 mg c/24 h	25-50 mg c/24 h
Eplerenona	25 mg c/24 h	50 mg c/24 h
Tratamientos adicionales		
Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida	10-25 mg/10 mg c/8 h	75 mg/40 mg c/8 h
Dosis fija de hidralazina y dinitrato de isosorbida	37.5 mg/20 mg (una tableta) c/8 h	75 mg/40 mg (2 tabletas) c/8 h
Digoxina	0.125 mg c/24 h	Se basará en datos de la función renal y la concentración sérica del fármaco

responden a atropina (0.6 mg IV); de no ser así, es necesario un marcapasos temporal. Se dispone de anticuerpos contra digoxina para sobredosis masiva.

- La combinación de los vasodilatadores orales *hidralazina* (10 a 75 mg cada 8 h) y *dinitrato de isosórbide* (10 a 40 mg cada 8 h) puede ser útil para la administración a largo plazo en pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE ni los ARB y también es eficaz como parte del tratamiento normal, junto con un inhibidor de la ACE y un antagonista β, en estadounidenses de origen africano con insuficiencia cardiaca de clase II/IV.
- Se ha demostrado que el uso de ivabradina, inhibidor de la corriente I_f del nódulo sinoauricular, aminora el número y la duración de las hospitalizaciones y los puntos finales cardiovasculares en la insuficiencia cardiaca; en Estados Unidos recibió la aprobación recientemente para esa finalidad. Es un fármaco de segunda línea que se puede administrar (comenzar con una dosis de 2.5 a 5.0 mg VO 2 veces al día) a pacientes con fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (LVEF) ≤35%, con el ritmo sinusal y frecuencia cardiaca de >70 lpm, en un paciente que ya recibía la dosis máxima tolerada de un beta bloqueador o si surge alguna contraindicación para el uso de este último tipo de fármacos.
- A menudo es necesario repetir el tratamiento vasodilatador IV (**cuadro 124-3**) en individuos hospitalizados más enfermos. El *nitroprusiato* es un vasodilatador mixto potente para perso-

CUADRO 124-3 Fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda

	Dosis inicial	Dosis máxima
Vasodilatadores		
Nitroglicerina	20 μg/min	40-400 μg/min
Nitroprusiato	10 μg/min	hasta 5 μg/kg/min
Nesiritida	Bolo de 2 μg/kg	0.01 μg/kg/min[a]
Inotrópicos		
Dobutamina	1-2 μg/kg/min	2-20 μg/kg/min
Milrinona	Bolo 50 μg/kg lento, a pasar en 10 min	0.1-0.75 μg/kg/min
Dopamina	1-2 μg/kg/min	2-4 μg/min
Levoximendán	Bolo de 6-12 μg/kg	0.1-0.2 μg/kg/min[a]

[a] Aprobado fuera de Estados Unidos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda.

nas con aumento marcado de la resistencia vascular sistémica. Se metaboliza a tiocianato y luego se excreta por vía renal. Para evitar la toxicidad por tiocianato (convulsiones, alteración del estado mental, náusea) deben vigilarse las concentraciones de tiocianato en pacientes con disfunción renal y cuando se administra por más de dos días. *La nesiritida por vía IV* (cuadro 124-3), preparado purificado de BNP, es un vasodilatador que disminuye la presión capilar pulmonar de enclavamiento en pacientes con CHF descompensada aguda, pero tiene efectos neutros en el índice de mortalidad o en la sensación de disnea. Sólo debe usarse en individuos con insuficiencia cardiaca resistente.

- Los *inotrópicos* IV (cuadro 124-3) se administran en sujetos hospitalizados para síntomas resistentes o exacerbación aguda de CHF a fin de aumentar el gasto cardiaco. Están contraindicados en miocardiopatía hipertrófica. La *dobutamina* aumenta el gasto cardiaco sin causar vasoconstricción periférica ni taquicardia importantes. La *dopamina* en dosis bajas (1 a 5 [μg/kg]/min) facilita la diuresis; en dosis más altas (5-10 [μg/kg]/min), predominan los efectos inotrópicos positivos; la vasoconstricción periférica es mayor con dosis >10 (μg/kg)/min. La *milrinona* (0.0.1-0.75 [μg/kg]/min después de una dosis de impregnación de 50 μg/kg) es un inotrópico positivo sin efecto simpático y vasodilatador. Los vasodilatadores y los inotrópicos mencionados pueden administrarse juntos para obtener efecto aditivo.
- El enfoque inicial para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada aguda puede basarse en las características hemodinámicas del paciente (fig. 124-1), con base en la exploración clínica y, si es necesario, la vigilancia hemodinámica con penetración corporal:

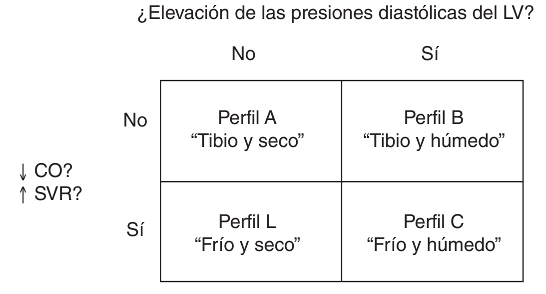


FIGURA 124-1 Perfiles hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. ***Abreviaturas:*** CO, gasto cardiaco; LV, ventrículo izquierdo; SVR, resistencia vascular sistémica (modificada de *Grady KL et al: Circulation 102:2443, 2000).*

- *Perfil A, "tibio y seco":* los síntomas se deben a otros trastornos diferentes a la insuficiencia cardiaca (p. ej., isquemia aguda). Se trata el trastorno subyacente.
- *Perfil B, "tibio y húmedo"*: se trata con diurético y vasodilatadores.
- *Perfil C, "frío y húmedo"*: se trata con vasodilatadores IV y fármacos inotrópicos.
- *Perfil L, "frío y seco"*: si se confirma una presión diastólica baja (PCW <12 mmHg), valorar una prueba de sustitución de volumen.

- Considerar un desfibrilador cardioversor implantable (ICD) profiláctico para la insuficiencia cardiaca crónica clases II-III y LVEF <35%. Los pacientes con LVEF <35%, CHF resistente (NYHA clases III-IV) y QRS >120 ms pueden ser elegibles para control del ritmo biventricular (tratamiento de resincronización cardiaca), de forma típica en combinación con un ICD. Los pacientes con enfermedad grave y esperanza de supervivencia a corto plazo muy limitada y que cumplen con criterios estrictos, pueden ser elegibles para el trasplante de corazón o circulación asistida de tipo mecánico, por largo tiempo (consúltese HPMI-19 **cap. 281**, p. 1516).
- Los pacientes con insuficiencia cardiaca de predominio diastólico se tratan con restricción de sal y diuréticos. Los β bloqueadores y los inhibidores de la ACE pueden amortiguar la activación neurohormonal.

CORAZÓN PULMONAR

Crecimiento del ventrículo derecho (RV) derivado de neumopatía *primaria*; causa hipertrofia del RV y, al final, insuficiencia del mismo. Las causas incluyen las siguientes.

- *Enfermedad del parénquima pulmonar o de las vías respiratorias* que origina vasoconstricción hipoxémica: p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumopatías intersticiales, bronquiectasia, fibrosis quística (**caps. 131 y 134**).
- *Situaciones que obstruyen la vasculatura pulmonar*: p. ej., embolia pulmonar recurrente, hipertensión arterial pulmonar (PAH) (**cap. 127**), vasculitis, anemia de células falciformes.
- *Ventilación mecánica inadecuada (hipoventilación crónica)*. Cifoescoliosis, trastornos neuromusculares, obesidad marcada, apnea del sueño (**cap. 137**).

Síntomas

Dependen del trastorno subyacente, pero incluyen disnea, tos, fatiga y producción de esputo (en enfermedades parenquimatosas).

Exploración física

Taquipnea, impulso del RV sobre el borde esternal izquierdo, P_2 intenso, S_4 del lado derecho; la cianosis y el hipocratismo digital son datos tardíos. Si hay insuficiencia ventricular derecha, se eleva la presión de la yugular, hay hepatomegalia con ascitis y edema de pies. Es común encontrar soplo de insuficiencia tricuspídea.

Electrocardiograma

Hipertrofia del RV y crecimiento de la RA (**cap. 111**); con frecuencia hay taquiarritmias.

Estudios radiográficos

La radiografía torácica muestra crecimiento del RV y de la arteria pulmonar; si hay PAH, se observa reducción gradual de las ramas arteriales pulmonares. La CT del tórax identifica enfisema, neumopatía intersticial y embolia pulmonar aguda; la gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión es más confiable para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar. Las pruebas de función pulmonar y los gases en sangre arterial (ABG) caracterizan a la neumopatía intrínseca.

Ecocardiograma

Hay hipertrofia del RV; la función del LV casi siempre es normal. La presión sistólica del RV se estima a partir de la medición Doppler del flujo que regresa por la válvula tricúspide. Si es difícil

obtener imágenes por la presencia de aire en los pulmones distendidos, el volumen del RV y el espesor de la pared pueden valorarse en la MRI.

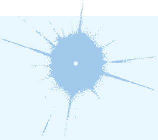
Cateterismo de cavidades derechas

Puede confirmar la presencia de hipertensión pulmonar y excluir la insuficiencia cardiaca izquierda como causa.

TRATAMIENTO CORAZÓN PULMONAR

Se dirige a la enfermedad pulmonar subyacente y puede comprender broncodilatadores, antibióticos, administración de oxígeno y ventilación mecánica no penetrante. En los pacientes con PAH, el tratamiento con vasodilatadores pulmonares puede ser útil para reducir la poscarga del RV (cap. 127). Véase en el capítulo 133 el tratamiento específico de la embolia pulmonar.

Si hay insuficiencia del RV, se trata como insuficiencia cardiaca, mediante una dieta baja en sodio y diuréticos; la digoxina tiene utilidad dudosa y se debe administrar con cautela (toxicidad aumentada por la hipoxemia, hipercapnia y acidosis). Los diuréticos de asa también se deben utilizar con cuidado para evitar alcalosis metabólica importante que reduzca el estímulo respiratorio.



Para una revisión más detallada, véase Mann DL, Chakinala M: Insuficiencia cardiaca: fisiopatología y diagnóstico, cap. 279, p. 1500, y Mehra MR: Insuficiencia cardiaca: tratamiento, cap. 280, p. 1507, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

125 Enfermedades de la aorta

ANEURISMA AÓRTICO

Dilatación anormal de la aorta abdominal o torácica; en la aorta ascendente, muy a menudo se debe a necrosis quística de la media (p. ej., familiar, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV); los aneurismas de la aorta torácica y abdominal descendente son principalmente ateroscleróticos. Las causas infrecuentes de aneurisma son infecciones (sifilítica, tuberculosa, micótica) y vasculitis (p. ej., arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes).

Anamnesis

Desde el punto de vista clínico, pueden ser asintomáticos, pero los aneurismas de la aorta torácica pueden causar dolor torácico profundo y difuso, disfagia, disfonía, hemoptisis, tos seca; los aneurismas de la aorta abdominal pueden generar dolor abdominal o tromboémbolos en las extremidades inferiores.

Exploración física

Los aneurismas abdominales suelen ser palpables, muy a menudo en la región periumbilical. Los pacientes con aneurismas de la aorta torácica ascendente pueden mostrar manifestaciones del síndrome de Marfan (cap. 427, HPMI-19).

Estudios diagnósticos

Hay que sospechar un aneurisma de la aorta torácica cuando las radiografías torácicas son anormales (aumento del contorno aórtico) y confirmarlo mediante *ecografía, CT con medio de contraste o MRI.* Se confirma el aneurisma abdominal con la *radiografía simple abdominal* (reborde de calcificación), *ecografía, CT, MRI o aortografía con medio de contraste.* Si se sospecha por los datos clínicos, se obtienen pruebas serológicas para sífilis, sobre todo si el aneurisma torácico ascendente muestra una capa delgada de calcificación. Se recomienda la detección de aneurismas de la aorta abdominal (AAA) por ecografía abdominal para varones de 65 a 75 años de edad que nunca han fumado, para individuos con antecedente de aneurismas de aorta torácica y para familiares en primer grado de pacientes con AAA.

TRATAMIENTO ANEURISMA AÓRTICO

Es indispensable el control farmacológico de la hipertensión (cap. 117), que por lo general comprende un β bloqueador. Se lleva a cabo la resección quirúrgica de los aneurismas de gran tamaño (los aneurismas de la aorta torácica ascendente >5.5 a 6 cm, los aneurismas de la aorta torácica descendente >6.5 a 7.0 cm o el aneurisma de la aorta abdominal >5.5 cm), para el dolor persistente pese al control de la presión arterial o por signos de expansión rápida. En los pacientes con síndrome de Marfan o válvula aórtica bicuspídea, los aneurismas de la aorta torácica >5 cm de diámetro por lo general justifican la reparación. La reparación endovascular menos penetrante es una opción en algunos casos de aneurismas de la aorta torácica descendente o de la aorta abdominal.

DISECCIÓN AÓRTICA (FIG. 125-1)

Trastorno potencialmente letal en el cual el desgarro de la íntima de la aorta permite la disección del vaso hacia la pared vascular; puede afectar a la aorta ascendente (tipo II), la aorta descendente (tipo III) o a las dos (tipo I). Clasificación alternativa: tipo A (la disección afecta a la aorta ascendente); tipo B (limitada a la aorta transversa o descendente). La afectación de la aorta ascendente es la forma más letal. Los síndromes aórticos agudos variantes comprenden hematoma intramural sin un colgajo de la íntima y una úlcera aterosclerótica penetrante.

Etiología

La disección de la aorta ascendente se acompaña de hipertensión, necrosis quística de la media y síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos; las disecciones de la aorta descendente suelen asociarse con aterosclerosis o hipertensión. La frecuencia es mayor en pacientes con coartación de la aorta, válvula aórtica bicuspídea y raras veces en el tercer trimestre del embarazo en mujeres por lo demás normales.

Síntomas

Inicio súbito de dolor torácico intenso anterior o posterior de carácter “desgarrante”; el dolor máximo puede desplazarse si se propaga la disección. Los síntomas adicionales están relacionados con la obstrucción de las ramas aórticas (apoplejía, infarto del miocardio), disnea (insuficiencia aórtica aguda) o síntomas de bajo gasto cardiaco como consecuencia de taponamiento cardiaco (disección hacia el saco pericárdico).

Exploración física

Es frecuente la taquicardia sinusal; si sobreviene taponamiento cardiaco, aparecen hipotensión, pulso paradójico y frotis pericárdico. Es posible hallar asimetría de los pulsos carotídeos o braquiales, insuficiencia aórtica y anomalías neurológicas relacionadas con la interrupción de flujo de la arteria carótida.

Estudios diagnósticos

Radiografías torácicas. Ensanchamiento del mediastino; se puede confirmar la disección mediante *CT, ecocardiografía transesofágica o MRI.* Raras veces es necesaria la aortografía, ya que la sensibilidad de estas técnicas no penetrantes es >90%.

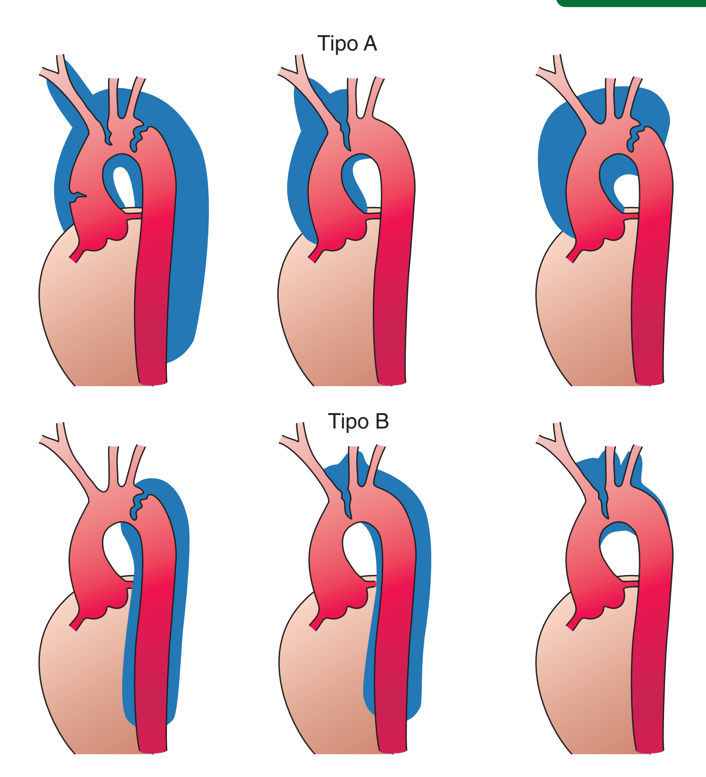


FIGURA 125-1 Clasificación de las disecciones de la aorta. Clasificación de Stanford: las imágenes de arriba ilustran las disecciones tipo A que afectan a la aorta ascendente, independientemente del lugar del desgarro y la extensión distal; las disecciones de tipo B (grupo de abajo) afectan a la aorta transversa o a la descendente sin alterar la aorta ascendente. Clasificación de DeBakey: la disección tipo I afecta a la aorta ascendente, a la descendente (arriba a la izquierda); la disección tipo II está limitada a la aorta ascendente o transversa, sin alterar a la aorta descendente (arriba en el centro + arriba a la derecha); la disección tipo III afecta a la aorta descendente únicamente (abajo a la izquierda) (tomada con autorización de *DC Miller, in RM Doroghazi, EE Slater* (*eds.*), Aortic Dissection. *New York, McGraw-Hill, 1983*).

TRATAMIENTO DISECCIÓN DE LA AORTA

Se reduce la contractilidad cardiaca y se trata la hipertensión para mantener la presión arterial sistólica entre 100 y 120 mmHg mediante fármacos intravenosos (**cuadro 125-1**), por ejemplo, nitroprusiato de sodio acompañado de un β bloqueador (p. ej., metoprolol, labetolol o esmolol por vía intravenosa, para tratar de lograr una frecuencia cardiaca de 60 lpm), seguida de tratamiento oral. Si hay contraindicaciones para un antagonista β, se valora verapamilo IV o diltiazem (cuadro 123-2). Se evitan los vasodilatadores directos (p. ej., hidralazina) porque parecen aumentar la fuerza de corte. La disección de la aorta ascendente (de tipo A) precisa reparación quirúrgica de urgencia o, si se puede estabilizar al paciente con fármacos, de forma semielectiva. Las disecciones de la aorta descendente se estabilizan con medios no quirúrgicos (se mantiene la presión arterial sistólica entre 110 y 120 mmHg mediante antihipertensores orales (p. ej., β bloqueador); la reparación quirúrgica no suele utilizarse a menos que haya dolor persistente o extensión de la disección (en la MRI serial o en la CT llevada a cabo cada seis a 12 meses).

CUADRO 125-1 Tratamiento de la disección aórtica	
Esquema preferido	**Dosis**
Nitroprusiato de sodio	20 a 400 μg/min IV
más un β bloqueador:	
Propranolol *o*	0.5 mg IV; luego 1 mg c/5 min, hasta un total de 0.15 mg/kg
Esmolol *o*	500 μg/kg IV durante 1 min; luego 50-200 (μg/kg)/min
Labetalol	20 mg IV en 2 min, luego 40-80 mg c/10-15 min hasta un máximo de 300 mg

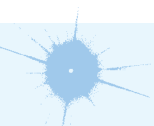
OTRAS ANOMALÍAS DE LA AORTA

Aterosclerosis obstructiva de la aorta abdominal

Es muy frecuente en caso de diabetes mellitus o de tabaquismo de cigarrillos. Los síntomas consisten en claudicación intermitente de las nalgas y los muslos e impotencia (síndrome de Leriche); los pulsos femorales y otros pulsos distales están abolidos. El diagnóstico se establece mediante las mediciones no penetrantes de las presiones de la extremidad inferior y el análisis de velocidad Doppler y se confirma mediante MRI, CT o aortografía. El tratamiento endovascular con catéter o la derivación aortofemoral son necesarios para el tratamiento sintomático.

Arteritis de Takayasu ("apulsátil")

La arteritis de la aorta y las ramas principales en las mujeres jóvenes. Puede presentarse anorexia, pérdida de peso, fiebre y diaforesis nocturna. Los síntomas circunscritos se relacionan con la obstrucción de las ramas de la aorta (isquemia cerebral, claudicación y pérdida de los pulsos en las extremidades superiores). Están aumentadas las tasas de eritrosedimentación (ESR) y de proteína C reactiva; el diagnóstico se confirma mediante CT, MRI o aortografía. Quizá sea útil el tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores.



Para una revisión más detallada, véase Creager MA, Loscalzo J: Enfermedades de la aorta, cap. 301, p. 1637, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

126 Vasculopatías periféricas

Obstrucción o inflamación en el interior de las arterias, las venas o los linfáticos periféricos. Los factores patológicos que favorecen la aparición de esta enfermedad incluyen aterosclerosis, tromboembolia, vasculitis y displasia fibromuscular.

ARTERIOSCLEROSIS PERIFÉRICA

Anamnesis

La *claudicación intermitente* es el dolor muscular que aparece con el ejercicio; desaparece de forma rápida con el reposo. El dolor en nalgas y muslos sugiere vasculopatía aortoiliaca; el dolor de pan-

torrilla significa que el problema se ubica en la arteria femoral o poplítea. La obstrucción arteriosclerótica más avanzada genera dolor durante el reposo; algunas veces se forman úlceras dolorosas en los pies (indoloras en los diabéticos).

Exploración física

Pulsos periféricos reducidos (índice tobillo:braquial <1.0); <0.5 con isquemia grave), pérdida de la coloración de las extremidades con la elevación, rubor (enrojecimiento) con el decúbito. En ocasiones, hay úlceras isquémicas o gangrena de los dedos de los pies.

Estudios de laboratorio

Las determinaciones de presiones segmentarias y la ecografía Doppler de los pulsos periféricos antes y durante el ejercicio permiten localizar estenosis; se lleva a cabo angiografía por resonancia magnética, angiografía con CT o la arteriografía habitual cuando se tiene pensado efectuar revascularización mecánica (quirúrgica o percutánea).

TRATAMIENTO ARTERIOSCLEROSIS

En la mayoría de los pacientes, se puede utilizar el tratamiento médico con un programa diario de ejercicio, ciertos cuidados de los pies (en especial los diabéticos), el control de la hipercolesterolemia y la desbridación circunscrita de las úlceras. La suspensión del tabaquismo es muy importante. El tratamiento antiplaquetario está indicado para reducir episodios cardiovasculares futuros. Algunos enfermos advierten cierta mejoría con la farmacoterapia (pentoxifilina o cilostazol). Los pacientes con claudicación pronunciada, dolor de reposo o gangrena son elegibles para revascularización (se puede realizar una intervención quirúrgica reconstructiva arterial o una angioplastia o endoprótesis transluminal percutánea).

OTRAS ENFERMEDADES QUE OBSTRUYEN LA CIRCULACIÓN ARTERIAL PERIFÉRICA

Embolia arterial

El resultado es un trombo o una vegetación dentro del corazón o la aorta o, de manera paradójica, de un trombo venoso a través de un cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda.

Anamnesis

Dolor o adormecimiento súbito en una extremidad sin claudicación previa.

Exploración física

Ausencia de pulso, palidez e hipotermia en la porción de la extremidad distal a la obstrucción. La lesión se identifica por medio de angiografía.

TRATAMIENTO EMBOLIA ARTERIAL

Se administra heparina intravenosa para evitar la propagación del coágulo. En caso de isquemia aguda y pronunciada, está indicado realizar una embolectomía endovascular o quirúrgica de inmediato. El tratamiento con trombolíticos (p. ej., activador del plasminógeno, reteplasa o tenecteplasa) es eficaz en los trombos dentro de un vaso aterosclerótico o un injerto de derivación arterial.

Ateroembolia

Subtipo de obstrucción arterial aguda causada por el embolismo de fibrina, plaquetas y restos de colesterol provenientes de ateromas más proximales o un aneurisma; es típica después de una instrumentación intraarterial. Según su ubicación, causa apoplejía, insuficiencia renal o dolor e hipersensibilidad en el tejido enfermo. Las ateroembolias de las extremidades inferiores provocan síndrome de los dedos de los pies azules, que en ocasiones degenera en necrosis y gangrena. El

CUADRO 126-1 Clasificación del fenómeno de Raynaud

Fenómeno de Raynaud primario o idiopático: La enfermedad de Raynaud
Fenómeno secundario de Raynaud
Colagenopatías vasculares: esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis
Obstrucción arterial: aterosclerosis de las extremidades, tromboangitis obliterante, obstrucción arterial aguda, síndrome del estrecho torácico superior
Hipertensión pulmonar
Trastornos neurológicos: anomalías de los discos intervertebrales, siringomielia, tumores de la médula espinal, apoplejía, poliomielitis, síndrome del túnel del carpo
Discrasias sanguíneas: crioaglutininas, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, trastornos mieloproliferativos, macroglobulinemia de Waldenström
Traumatismos: lesión por vibración, trombosis de la arteria cubital, choque eléctrico, lesiones por frío, por escribir a máquina o con el teclado de la computadora o por tocar el piano
Fármacos: derivados de la ergotamina, metisergida, antagonistas de los receptores adrenérgicos β, bleomicina, vinblastina, cisplatino

tratamiento es de apoyo. En caso de episodios recurrentes, se opera la porción proximal del vaso aterosclerótico o el aneurisma.

Trastornos vasoespásticos

Se manifiestan por el fenómeno de Raynaud, en el cual la exposición al frío genera una respuesta trifásica de color: los dedos pierden su color, luego aparecen cianóticos y por último muestran rubor. Casi siempre es un trastorno benigno, pero cuando aparece necrosis, es unilateral o surge después de los 50 años de edad, se debe sospechar de una enfermedad de fondo (cuadro 126-1).

TRATAMIENTO TRASTORNOS VASOESPÁSTICOS

Mantener las extremidades calientes. Está contraindicado el uso del tabaco. En algunos casos, son útiles los antagonistas de los conductos del calcio de dihidropiridina (p. ej., nifedipina XL 30 a 90 mg VO a diario) o antagonistas adrenérgicos α_1 (p. ej., prazosina, 1 a 5 mg cada 8 h). Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (p. ej., sildenafilo) pueden mejorar los síntomas en caso de fenómeno de Raynaud secundario.

Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)

Enfermedad de varones jóvenes y fumadores que abarca las extremidades tanto inferiores como superiores; se produce una reacción inflamatoria no ateromatosa en las venas y las arterias pequeñas, genera tromboflebitis superficial y obstrucción arterial con úlceras o gangrena de los dedos. Estudios de imagen con CT, MR o la arteriografía convencional muestra lesiones convergentes lisas en los vasos distales, a menudo sin enfermedad aterosclerótica proximal. Es indispensable la abstinencia de tabaco.

TRASTORNOS VENOSOS

Tromboflebitis superficial

Trastorno benigno que se caracteriza por eritema, hipersensibilidad y edema a lo largo de la vena enferma. El tratamiento conservador incluye aplicación de calor local, elevación de la extremidad y antiinflamatorios, como ácido acetilsalicílico. Algunas enfermedades más delicadas, como celulitis o linfangitis pueden presentarse similares a este trastorno, pero se acompañan de fiebre, escalofríos, linfadenopatía y estrías superficiales y rojas a lo largo de los linfáticos inflamados.

Trombosis venosa profunda (DVT)

Situación más grave que puede generar embolias pulmonares como se describe en el capítulo 133.

Insuficiencia venosa crónica

Es consecutiva a una DVT previa o a insuficiencia valvular venosa y se manifiesta en forma de dolor sordo y crónico en la extremidad inferior, que aumenta al permanecer de pie por tiempo prolongado, edema y várices superficiales. Algunas veces genera eritema, hiperpigmentación y celulitis recurrente; en los maléolos mediales y laterales, se forman úlceras. Una parte importante del tratamiento es usar medias compresivas y elevar las extremidades inferiores.

LINFEDEMA

Edema crónico e indoloro, por lo general de las extremidades inferiores. Algunas veces es primario (hereditario) y otras es consecutivo a lesión u obstrucción de los linfáticos (p. ej., linfangitis recurrente, tumor, filariosis).

Exploración física

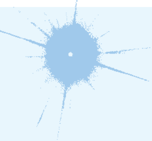
Durante las primeras fases, se acompaña de edema con fóvea; el edema crónico es duro y *sin* fóvea. Se debe distinguir de la insuficiencia *venosa* crónica, que revela hiperpigmentación, dermatitis por estasis y varices superficiales.

Estudios de laboratorio

La ecografía, la CT o la MRI de abdomen o pelvis sirven para identificar las lesiones obstructivas; la linfangiografía o la linfogammagrafía (rara vez), para confirmar el diagnóstico. En caso de edema *unilateral,* se debe distinguir de la DVT por medio de algún estudio venoso sin penetración corporal (véase antes).

TRATAMIENTO LINFEDEMA

1) Higiene meticulosa de los pies para evitar las infecciones; 2) elevar las extremidades inferiores, y 3) usar medias compresivas o botas de compresión neumática. Se debe evitar el consumo de diuréticos para *prevenir* una hipovolemia intravascular.



Para una revisión más detallada, véase Creager MA, Loscalzo J: Enfermedades arteriales de las extremidades, cap. 302, p. 1643; Creager MA, Loscalzo J: Enfermedad venosa crónica y linfedema, cap. 303, p. 1650, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

127 Hipertensión de la arteria pulmonar

Definición

El incremento de la presión de la arteria pulmonar (PA) es causado por alteraciones de vasos pulmonares o enfermedad del parénquima de los pulmones, mayores presiones de llenado de las cavidades cardiacas izquierdas o por una combinación de los dos factores. En el **cuadro 127-1,** se señalan las causas de las categorías dentro de esta entidad patológica.

CUADRO 127-1 Clasificación de la hipertensión de la arteria pulmonar

1. **Hipertensión de la arteria pulmonar**
   - Idiopática
   - Hereditaria (mutaciones/casos familiares)
   - Colagenopatías (p. ej., esclerodermia, SLE, RA)
   - Cortocircuitos congénitos de la circulación general a la pulmonar (p. ej., comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular)
   - Hipertensión portal
   - Infección por VIH
   - Fármacos o toxinas (p. ej., fenfluraminas)
2. **Hipertensión pulmonar por enfermedad de las cavidades izquierdas del corazón**
   - Disfunción sistólica o diastólica del LV
   - Valvulopatía izquierda
   - Obstrucción de vena pulmonar
3. **Hipertensión pulmonar por neumopatía o hipoxia**
   - Neumopatía obstructiva crónica
   - Neumopatía intersticial
   - Apnea del sueño
   - Hipoventilación crónica
4. **Enfermedad tromboembólica crónica pulmonar**
   - Embolia crónica pulmonar
5. **Causas diversas**
   - Enfermedades sistémicas (p. ej., sarcoidosis, histiocitosis pulmonar)
   - Enfermedades hematológicas (p. ej., enfermedades mieloproliferativas)

Abreviaturas: SLE, lupus eritematoso sistémico; RA, artritis reumatoide; LV ventrículo izquierdo.

Síntomas y signos

Disnea con el ejercicio, fatiga, angina (por isquemia del ventrículo derecho), síncope y edema periférico.

Exploración física

Entre los signos detectados en la exploración física está la distensión de la yugular, “impulso” del área del ventrículo derecho (RV), intensificación del segundo ruido pulmonar (P_2), S_4 del lado derecho e insuficiencia tricuspídea. La cianosis periférica y el edema son manifestaciones tardías.

Datos de laboratorio

En las radiografías de tórax (CRX), se advierte agrandamiento de la PA en su zona central. En el ECG, se puede identificar hipertrofia de RV y de la PA. Por medio de *ecocardiograma* se identifica auriculomegalia y ventriculomegalia derechos; es posible calcular la presión sistólica de RV por registros de Doppler de reflujo tricuspídeo**.** Por medio de las *pruebas de función pulmonar,* se identifica alguna neumopatía obstructiva o restrictiva primaria; es frecuente la disminución de la capacidad de la difusión de CO. Por medio de CT *de tórax* se detectan neumopatía intersticial o enfermedad tromboembólica pulmonar contribuyente. Ocurre elevación de los títulos de ANA, factor reumatoide y anticuerpos contra Scl-70 en colagenopatías específicas que pueden ocasionar hipertensión pulmonar. La detección de *VIH* se practica en personas expuestas al peligro de la infección. Por medio de *cateterismo cardiaco,* se valoran con precisión las presiones de la PA, el gasto cardiaco y la resistencia vascular pulmonar y se identifican también cortocircuitos vasculares congénitos; durante el método, se valora la respuesta a vasodilatadores de acción corta.

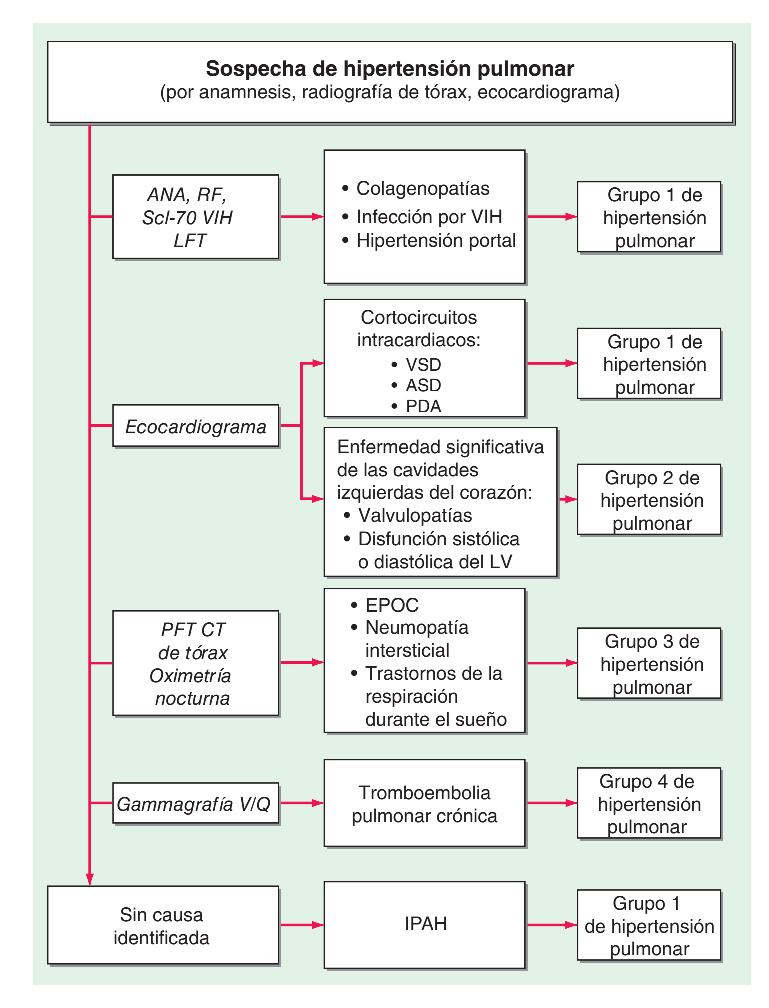


FIGURA 127-1 Algoritmo para valorar los casos de hipertensión pulmonar. En ausencia de una causa identificable, debe sospecharse hipertensión arterial pulmonar idiopática. ***Abreviaturas:*** ASD, comunicación interauricular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; IPAH, hipertensión arterial pulmonar idiopática; PDA, persistencia de conducto arterioso; PFT, pruebas de función pulmonar; RF, factor reumatoide; Scl-70, anticuerpos contra la topoisomerasa 1; V/Q, ventilación/perfusión; VSD, comunicación interventricular.

En la figura 127-1, se resumen las investigaciones que se llevan a cabo en todo paciente con hipertensión inexplicable de la arteria pulmonar.

HIPERTENSIÓN DE ARTERIA PULMONAR (PAH)

Constituye una forma de hipertensión de la arteria pulmonar, muy grave y poco común (dos casos por millón). El trastorno casi siempre se manifiesta entre el cuarto y el quinto decenios de la vida y la frecuencia de episodios en mujeres es mayor que en varones; incluso 20% de los casos es de tipo familiar. El síntoma principal es la disnea, a menudo de inicio insidioso. Sin tratamiento, la media de supervivencia es <3 años.

Exploración física

Se identifican la onda *a* notable en el pulso venoso yugular, el "impulso" del área del RV, desdoblamiento "estrecho" del segundo ruido (S_2), con intensificación de P_2. La etapa terminal se caracteriza por signos de insuficiencia de las cavidades cardiacas derechas.

Datos de laboratorio

Radiografía de tórax: RV y arteria pulmonar central prominente. Las arterias pulmonares disminuyen de calibre casi de forma repentina. *Pruebas de función pulmonar (PFT):* datos normales o con un mínimo defecto por restricción. *ECG:* ventriculomegalia derecha, desviación del eje eléctrico a la derecha e hipertrofia del RV. *Ecocardiograma:* auriculomegalia y ventriculomegalia derechas con insuficiencia tricuspídea. El cateterismo cardiaco muestra presión media en la arteria pulmonar ≥25 mmHg, resistencia vascular >240 dinas-s/cm^5, con una mediana de presión capilar pulmonar de enclavamiento ≤15 mmHg.

Diagnóstico diferencial (fig. 127-1)

El médico debe considerar otras entidades patológicas del corazón, los pulmones y los vasos pulmonares. Por medio de los estudios de función pulmonar se identifican neumopatías crónicas que ocasionan hipertensión de la pulmonar y cardiopatía pulmonar. Se descartan enfermedades intersticiales (por medio de PFT y CT) e hipertensión hipóxica de la pulmonar (ABG, SaO_2). Se considera la práctica de una gammagrafía de perfusión pulmonar para descartar embolia pulmonar (PE) crónica. Se descartan trastornos cardiovasculares que pueden presentarse con manifestaciones similares y que incluyen estenosis de la arteria y la válvula pulmonares, cortocircuitos ventricular y auriculares con vasculopatía pulmonar secundaria (síndrome de Eisenmenger) y estenosis mitral asintomática.

TRATAMIENTO HIPERTENSIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR

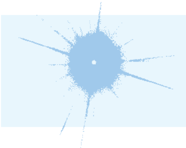
Entre las indicaciones están la limitación de las actividades físicas, el uso de diuréticos contra el edema periférico, complemento de O_2 en caso de disminuir la PO_2 y administración de warfarina como anticoagulante, por largo tiempo (INR "prefijada" = 2.0 a 3.0).

Si durante la práctica "aguda" en el laboratorio de cateterismo son útiles los vasodilatadores de acción corta, el paciente puede beneficiarse de la administración de una dosis grande de *un antagonista de los conductos de calcio* (p. ej., la nifedipina, incluso 240 mg al día o la amlodipina, hasta 20 mg/día); es importante la medición seriada en busca de hipotensión o empeoramiento de la insuficiencia de las cavidades derechas del corazón durante el tratamiento mencionado.

Entre los tratamientos adicionales aprobados contra PAH están:

1. Antagonistas del receptor de endotelina: *bosentán* (62.5 mg VO dos veces al día por un mes, para seguir con 125 mg VO dos veces al día) y el *ambrisentán* (5 a 10 mg al día) y ambos mejoran notablemente la tolerancia al ejercicio. También hay que vigilar de manera seriada las concentraciones de transaminasas hepáticas. El bosentán está contraindicado en personas que reciben ciclosporina (porque incrementa de forma notable las concentraciones plasmáticas del bosentán) o la gliburida (la combinación hace que aumente la cantidad de transaminasas hepáticas).
2. Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa: el *sildenafilo* (20 a 80 mg VO tres veces al día y el *tadalafilo* (40 mg al día) mejoran la tolerancia al ejercicio en casos de PAH. Es importante no administrar junto con nitratos; porque tal combinación puede ocasionar hipotensión importante.
3. Prostaglandinas (*iloprost,* por inhalación; *epoprostenol* por infusión IV continua y *teprostinilo* IV, SC o inhalado) y con ellos mejoran los síntomas, la tolerancia al ejercicio y, en el caso del epoprostenol, la supervivencia. La reacción adversa más frecuente es la hiperemia facial.
4. El riociguat es un estimulador de la guanililciclasa, soluble, de administración oral, que ha mejorado la capacidad de esfuerzo en pacientes con PAH.

En pacientes elegidos en quienes persiste la insuficiencia de las cavidades derechas del corazón, cabe considerar la posibilidad de un trasplante de pulmón.



Para una revisión más detallada, véase Waxman AB, Loscalzo J: Hipertensión pulmonar, cap. 304, p. 1655, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

128 Fisiología respiratoria y estudios diagnósticos

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

Las principales clases de enfermedades pulmonares incluyen a las enfermedades pulmonares obstructivas (p. ej., asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias), enfermedades pulmonares restrictivas (p. ej., neumopatías intersticiales, anormalidades de la pared torácica y enfermedades neuromusculares) y alteraciones vasculares (p. ej., tromboembolismo pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y enfermedad pulmonar venooclusiva). El aparato respiratorio comprende no sólo los pulmones, sino también la pared torácica, la circulación pulmonar y el sistema nervioso central. Hay tres tipos principales de alteraciones del aparato respiratorio que se presentan en varias combinaciones en diferentes enfermedades pulmonares: actividad respiratoria, circulación pulmonar e intercambio de gases.

Alteraciones de la fisiología respiratoria

Una parte importante de la respiración consiste en llevar gas a los alvéolos. Las pruebas funcionales respiratorias se utilizan para valorar la fisiología respiratoria. En la figura 128-1 aparece la clasificación de los volúmenes pulmonares, que se miden por medio de las pruebas funcionales respiratorias. La espirometría mide la espiración forzada desde la capacidad pulmonar total (TLC) hasta el volumen residual (RV); las medidas principales en esta prueba son el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC). Para obtener una curva de flujo-volumen se trazan en una gráfica los índices del flujo espiratorio frente a los volúmenes pulmonares. La meseta de la curva inspiratoria sobre el asa de flujo-volumen sugiere obstrucción extratorácia de las vías respiratorias principales, mientras que la meseta de la curva espiratoria sugiere obstrucción intratorácica de las mismas. Los demás volúmenes pulmonares, incluida la capacidad pulmonar total y el volumen residual, se miden en circunstancias estáticas por medio de dilución con helio o pletismografía. Los volúmenes pulmonares y los índices de flujo suelen compararse con los valores normales de la población que se ajustan según la edad, talla, género y la raza del paciente.

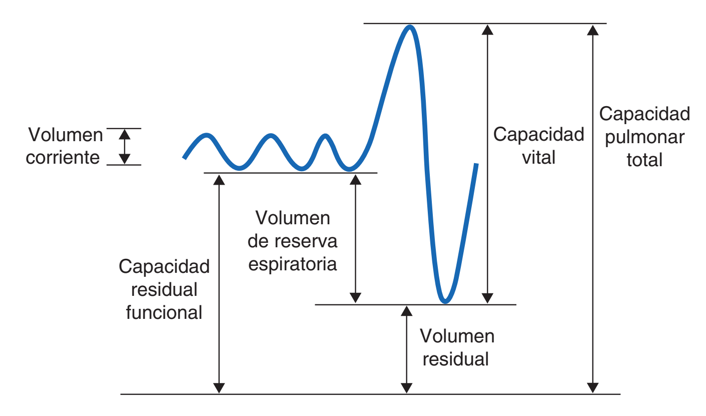


FIGURA 128-1 Espirograma de una maniobra de capacidad vital lenta que demuestra varios volúmenes pulmonares.

CUADRO 128-1 Principales enfermedades del aparato respiratorio según la categoría diagnóstica

Obstructivas	
Asma	Bronquiectasias
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Fibrosis quística
	Bronquiolitis
Restrictivas-parenquimatosas	
Sarcoidosis	Neumoconiosis
Fibrosis pulmonar idiopática	Neumopatía intersticial farmacológica o por radiaciones
Neumonitis intersticial descamativa	Asbestosis
Restrictivas-extraparenquimatosas	
Neuromusculares	Pared torácica
Debilidad o parálisis diafragmática	Cifoescoliosis
Miastenia grave	Obesidad
Síndrome de Guillain-Barré	Espondilitis anquilosante
Distrofias musculares	Derrames pleurales crónicos
Lesión de la columna cervical	
Esclerosis lateral amiotrófica	
Neumopatía vascular	
Embolismo pulmonar	Hipertensión arterial pulmonar
Cáncer	
Carcinoma broncógeno (de células pequeñas o sin células pequeñas)	Cáncer metastásico a pulmón
Enfermedades infecciosas	
Neumonía	Traqueítis
	Bronquitis

Las pruebas funcionales respiratorias permiten identificar dos patrones principales de una fisiología respiratoria anormal: restrictivo y obstructivo (**cuadros 128-1 y 128-2**). La presencia de obstrucción se establece por la razón de FEV_1/FVC (anormal con un punto de corte <0.7), y la magnitud de la obstrucción de las vías respiratorias se define según la reducción del FEV_1. Durante la obstrucción de dichas vías, la capacidad pulmonar total puede ser normal o elevada y el volumen residual con frecuencia es alto. Cuando la obstrucción de las vías respiratorias es grave a menudo la capacidad pulmonar total disminuye. La presencia del patrón restrictivo se establece por una reducción de la capacidad pulmonar total <80% del valor esperado para el paciente. Cuando una patología parenquimatosa pulmonar causa restricción, también disminuye el volumen residual, pero el índice FEV_1/FVC es normal. En cambio, cuando el defecto restrictivo de la respiración se debe a una causa extraparenquimatosa, como debilidad neuromuscular o alguna anormalidad de la pared torácica, la repercusión sobre el volumen residual y el índice FEV_1/FVC es más variable. La debili-

CUADRO 128-2 Alteraciones en la función pulmonar en diferentes enfermedades respiratorias por categoría

	Capacidad Pulmonar total (TLC)	Volumen residual (RV)	Capacidad vital (VC)	Volumen espiratorio FEV_1/FVC
Obstructiva	N a ↑	↑	↓	↓
Restrictiva				
Parenquimatosa pulmonar	↓	↓	↓	N a ↑
Extraparenquimatosa-debilidad neuromuscular	↓	Variable	↓	Variable
Extraparenquimatosa-deformidad de la pared torácica	↓	Variable	↓	N

Abreviaturas: FEV_1, volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC, capacidad vital forzada; N, normal; RV, volumen residual.

dad de los músculos respiratorios se puede evaluar midiendo las presiones inspiratoria y espiratoria máximas.

Alteraciones de la circulación pulmonar

En condiciones normales los vasos pulmonares reciben el gasto del ventrículo derecho (casi 5 L/min) a una presión reducida. La presión media normal de la arteria pulmonar (PAP) es de 15 mmHg. Cuando el gasto cardiaco aumenta, por lo general la resistencia vascular pulmonar (PVR) desciende, lo que conduce a sólo pequeños incrementos de la PAP promedio.

Para valorar los vasos pulmonares es necesario medir las presiones vasculares pulmonares y el gasto cardiaco a fin de obtener la resistencia vascular pulmonar. La resistencia vascular pulmonar aumenta con la hipoxemia (por vasoconstricción), trombos intramurales (por una reducción del área transversal a causa de una obstrucción) o con la destrucción de los vasos pulmonares pequeños (por cicatrización o pérdida de las paredes alveolares).

Cualquier enfermedad del aparato respiratorio que causa hipoxemia puede causar hipertensión pulmonar. Sin embargo, los individuos más propensos a padecer hipertensión pulmonar son los pacientes con hipoxemia prolongada por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumopatía intersticial, trastornos de la pared torácica, obesidad-hipoventilación/obstructiva y apnea del sueño. Cuando los vasos pulmonares, se afectan directamente como sucede en las embolias pulmonares recurrentes, el principal mecanismo por el que aumenta la resistencia vascular pulmonar es la reducción del área transversal de la vasculatura pulmonar, y no la hipoxemia.

Trastornos en el intercambio de gases

Las principales funciones del aparato respiratorio son extraer CO_2 de la sangre que entra en la circulación pulmonar y llevar O_2 a la sangre que abandona la circulación pulmonar. El volumen corriente normal es de alrededor de 500 mL y la frecuencia respiratoria normal es de 15 respiraciones por minuto, lo que genera una ventilación total por minuto de unos 7.5 L/min. Gracias al espacio muerto anatómico, la ventilación alveolar aproximada es de 5 L/min. El intercambio de gases depende de la ventilación alveolar y no de la ventilación total por minuto.

La presión parcial de CO_2 en la sangre arterial ($Paco_2$) es directamente proporcional a la cantidad de CO_2 que se produce por minuto ($\dot{V}co_2$) e inversamente proporcional a la ventilación alveolar ($\dot{V}A$)

$$Paco_2 = 0.863 \times \dot{V}co_2/\dot{V}A$$

Para que el intercambio de gases sea normal es necesaria una difusión suficiente de gas entre los alvéolos y capilares pulmonares. La difusión se mide según la capacidad de difusión del pulmón para una concentración reducida (y segura) de monóxido de carbono (DLCO), durante 10 s sin respirar. Esta medida se corrige según la hemoglobina del paciente. Las anormalidades de la difusión rara vez causan hipoxemia arterial durante el reposo, pero generan hipoxemia durante el ejercicio. Un defecto ventilatorio restrictivo con disminución de la DLCO sugiere enfermedad del parénquima pulmonar. El patrón de espirometría normal, volúmenes pulmonares normales y DLCO disminuida es consistente con neumopatía vascular. El intercambio de gases depende en gran parte del equilibrio entre la ventilación y la perfusión.

El intercambio de gases suele valorarse según los gases en sangre arterial, que ofrecen una medida de la presión parcial de O_2 y CO_2. El contenido real de O_2 en la sangre depende de la Po_2 y la hemoglobina. La diferencia alveolo-arterial de oxígeno (gradiente [A-a]) se reduce en las enfermedades que causan pérdida de la relación entre la ventilación y la perfusión o bien, en fisiología de cortocircuito. El gradiente (A-a) normal es <15 mmHg antes de los 30 años de edad, pero aumenta con la edad. Para calcular el gradiente (A-a) se debe calcular la Po_2 alveolar ($Paco_2$):

$$PAO_2 = FIO_2 \times (PB - PH_2O) - Paco_2/R$$

donde FIO_2 = fracción inspirada de O_2 (0.21 al respirar aire ambiente), PB = presión barométrica (760 mmHg a nivel del mar), PH_2O = presión del vapor de agua (47 mmHg cuando el aire se satura a 37°C [98.6°F]) y R = cociente respiratorio (relación entre producción de CO_2 y consumo de O_2, que por lo general se supone que es de 0.8). La hipoxemia arterial grave pocas veces se pre-

senta como causa de hipoventilación alveolar mientras se respire aire a nivel del mar. El gradiente (A-a) se calcula restando la Pao_2 medida a la PAO_2 calculada.

La eficacia con que se elimina CO_2 se refleja en la presión parcial de CO_2 que se mide en sangre arterial. La oximetría es un método sin penetración corporal de gran utilidad que se emplea de manera generalizada para valorar la saturación de O_2, pero no ofrece información sobre la $Paco_2$. Otras limitaciones de la oximetría son su falta relativa de sensibilidad a los cambios de la oxigenación cuando la Pao_2 es >60 mmHg, problemas para obtener una señal adecuada cuando disminuye la perfusión cutánea y la imposibilidad de distinguir la oxihemoglobina de las demás variedades de hemoglobina, como carboxihemoglobina y metahemoglobina.

Mecanismos de la fisiología respiratoria anormal

Los cuatro mecanismos básicos de la hipoxemia son: 1) reducción de la Po_2 inspirada, 2) hipoventilación, 3) cortocircuito y 4) desequilibrio entre ventilación y perfusión. Tanto la P_{O2} inspirada reducida (p. ej., por una altitud elevada) como la hipoventilación (caracterizada por aumento de la $Paco_2$), reducen la oxigenación arterial al disminuir la oxigenación alveolar; por tanto, el gradiente (A-a) es normal. Las derivaciones (p. ej., intracardiacas) causan hipoxemia al desviar la sangre de los capilares alveolares. Una derivación se caracteriza por un gradiente (A-a) elevado y es relativamente resistente a la mejor oxigenación con O_2 complementario. La causa más frecuente de hipoxemia es el desequilibrio entre ventilación y perfusión; se acompaña de un gradiente (A-a) elevado pero el O_2 complementario corrige la hipoxemia al aumentar el contenido de O_2 de la sangre en las regiones con un índice reducido de ventilación y perfusión. En la figura 128-2 se muestra un algoritmo para estudiar al paciente hipoxémico.

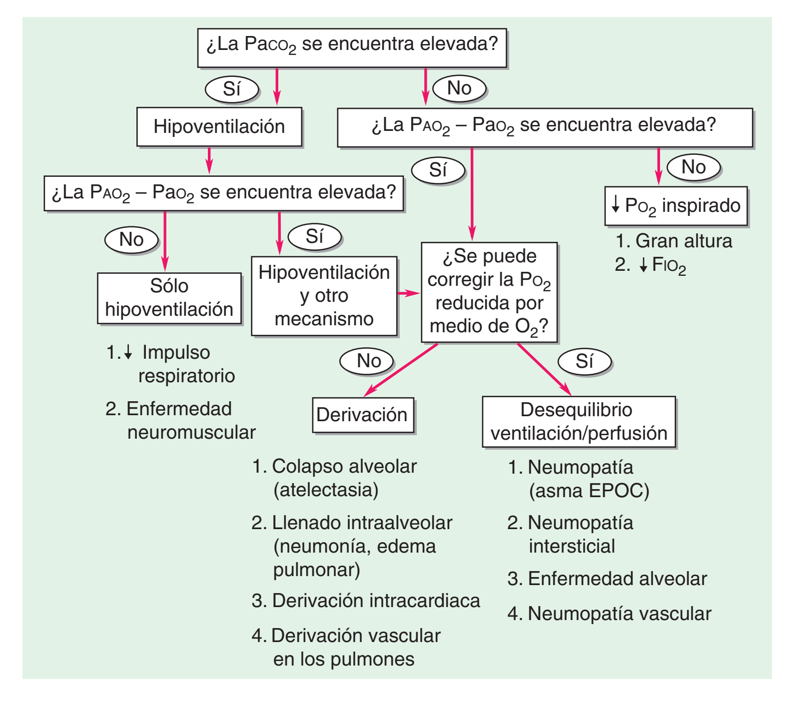


FIGURA 128-2 Diagrama de flujo que muestra los pasos que deben seguirse en el diagnóstico del paciente con hipoxemia. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (Tomada de *SE Weinberger: Principles of Pulmonary Medicine, 4a. ed. Philadelphia, Saunders, 2004;* con autorización.)

La hipercapnia es secundaria a una ventilación alveolar deficiente. Algunos factores que pueden contribuir son: 1) aumento en la producción de CO_2, 2) reducción del impulso respiratorio, 3) disfunción de la bomba respiratoria o aumento de la resistencia de las vías respiratorias y 4) el intercambio de gases ineficaz (por aumento del espacio muerto o desequilibrio entre ventilación y perfusión).

La hipoxemia de reposo rara vez es secundaria a una anormalidad de la difusión, pero se puede medir la capacidad de difusión pulmonar para establecer la integridad funcional de la membrana alveolocapilar. Las enfermedades que alteran de manera exclusiva a las vías respiratorias no reducen la capacidad difusora pulmonar. Esta capacidad disminuye en las neumopatías intersticiales, el enfisema y la neumopatía vascular. La capacidad difusora pulmonar aumenta en la hemorragia alveolar y la insuficiencia cardiaca congestiva.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

PROCEDIMIENTOS SIN PENETRACIÓN CORPORAL

Estudios radiográficos

Por lo general la primera técnica diagnóstica que se utiliza en un paciente que manifiesta síntomas respiratorios es la radiografía de tórax, casi siempre en proyecciones posteroanterior y lateral. Con algunas excepciones (p. ej., neumotórax), el patrón radiográfico no es lo suficientemente específico como para *establecer* el diagnóstico, sino que sirve para *detectar* enfermedades, valorar su magnitud y guiar la investigación diagnóstica ulterior. En el caso de la neumopatía intersticial, la radiografía puede detectar un patrón alveolar, intersticial o nodular. Asimismo, revela derrames pleurales y neumotórax, además de anormalidades de los hilios y el mediastino. Las vistas en decúbito lateral se pueden utilizar para estimar el tamaño de derrames pleurales no tabicados.

La CT de tórax se usa de manera generalizada para esclarecer las anormalidades radiográficas. Las ventajas que ofrece la tomografía frente a la radiografía son: 1) la posibilidad de distinguir estructuras sobrepuestas en una imagen transversal; 2) la mejor valoración de la densidad de los tejidos, lo que permite valorar con precisión el tamaño y la densidad de los nódulos pulmonares y mejora la identificación de ciertas anormalidades adyacentes a la pared torácica, como un problema pleural; 3) con el medio de contraste IV permite distinguir las estructuras vasculares de las no vasculares, lo cual es útil en especial, para valorar alteraciones hiliares y del mediastino; 4) con la angiografía, permite detectar embolias pulmonares, y 5) puesto que ofrece más detalles, facilita la observación de enfermedades parenquimatosas y de las vías respiratorias, incluidos el enfisema, las bronquiectasias, el carcinoma linfangítico y la neumopatía intersticial.

Existen otras técnicas de obtención de imágenes que se utilizan con menos frecuencia para valorar las enfermedades respiratorias. La utilidad de la MRI es menor que la de la CT, pero se prefiere para valorar los problemas cardiovasculares intratorácicos sin exposición a radiación y distinguir las estructuras vasculares de las no vasculares sin utilizar medio de contraste IV. La ecografía tampoco se utiliza para valorar el parénquima pulmonar, pero permite identificar anomalías pleurales y guiar la toracocentesis en caso de un derrame pleural. La angiografía pulmonar facilita la valoración del sistema arterial pulmonar en busca de tromboembolismo, pero ha sido sustituida en gran parte por la angiografía por CT.

Medicina nuclear

La gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión se utiliza para valorar la tromboembolia pulmonar, pero ha sido sustituida en gran parte por la angiografía digital. La CT con emisión de positrones (PET) permite valorar la captación y el metabolismo de un análogo de la glucosa marcado con isótopos radiactivos. La actividad metabólica de las lesiones malignas es mayor, de manera que la PET, en especial combinada con imágenes de CT en la PET/CT, es útil para valorar los nódulos pulmonares en busca de posible cáncer y para clasificar el cáncer pulmonar. Los estudios de PET se limitan a valorar lesiones <1 cm de diámetro; los negativos falsos pueden ser resultado de lesiones con baja actividad metabólica, como tumor carcinoide o el carcinoma de células broncoal-

veolares. Los positivos falsos en el PET se pueden observar en condiciones inflamatorias como la neumonía.

Examen del esputo

El esputo se obtiene por medio de expectoración espontánea o se induce al inhalar un aerosol irritante como solución salina hipertónica. El esputo se distingue de la saliva por la presencia de células epiteliales bronquiales y macrófagos alveolares, en oposición a células del epitelio escamoso. El examen del esputo comprende la inspección macroscópica del color, el olor y la presencia de sangre, así como tinción de Gram y un cultivo. Algunas veces el cultivo del esputo expectorado proporciona resultados confusos cuando se contamina con flora bucofaríngea. En la muestra de esputo también se buscan otros microorganismos patógenos como micobacterias, hongos y virus. Las muestras de esputo inducidas con solución salina hipertónica se tiñen para buscar *Pneumocystis jirovecii*. La citología de esputo se puede utilizar como estudio inicial del cáncer.

PROCEDIMIENTOS CON PENETRACIÓN CORPORAL

Broncoscopia

Es un procedimiento que permite observar de manera directa el árbol traqueobronquial, habitualmente a nivel subsegmentario. En la mayor parte de los casos se utiliza un broncoscopio de fibra óptica, pero el broncoscopio rígido es de gran utilidad en ciertas circunstancias como una hemorragia abundante o para extraer un cuerpo extraño. El broncoscopio flexible permite observar las vías respiratorias e identificar anormalidades endobronquiales como tumores y puntos de sangrado, y obtener muestras por medio de irrigación, cepillado, biopsia o lavado. En la irrigación se introduce solución salina estéril por medio del broncoscopio hasta la superficie de una lesión; una parte de la solución se succiona de nuevo a través del broncoscopio y se realiza un análisis citológico y se buscan microorganismos. El cepillado bronquial se obtiene de la superficie de una lesión endobronquial o de un tumor o infiltrado más distal (si es posible bajo guía fluoroscópica) para realizar análisis citológicos y microbiológicos. La pinza para biopsia se utiliza para tomar muestras de lesiones endobronquiales o bien se introduce en el tejido alveolar peribronquial (a menudo bajo guía fluoroscópica) para obtener biopsias transbronquiales de tejido pulmonar más distal. La biopsia transbronquial es muy útil para diagnosticar procesos infecciosos difusos, diseminación linfangítica de cáncer y enfermedades granulomatosas. La hemorragia y neumotórax son complicaciones de la biopsia transbronquial.

El lavado broncoalveolar (BAL) es un complemento de la broncoscopia con fibra óptica que permite obtener células y líquido de espacios aéreos distales. Después de enclavar el broncoscopio en una vía respiratoria subsegmentaria se introduce solución salina que luego se succiona de nuevo a través del broncoscopio para su análisis, que comprende citología, microbiología y recuento celular. El BAL es muy útil en el diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii* y otras infecciones.

Otros accesos broncoscópicos para obtener muestras de tejidos adyacentes a la tráquea o a los grandes bronquios para valoración citológica de cáncer, incluyen la aspiración transbronquial con aguja (TBNA); este procedimiento puede ser complementado con ecografía endobronquial (EBUS), lo que permite guiar la aspiración de ganglios linfáticos hiliares y mediastinales con imágenes ecográficas en tiempo real.

Aspiración pulmonar percutánea con aguja

Se introduce una aguja a través de la pared torácica y hasta la lesión pulmonar para aspirar material que se somete a análisis citológico y microbiológico. Por lo general se realiza bajo guía. Una desventaja de este procedimiento es el error de las muestras, que suelen ser muy pequeñas.

Toracocentesis

La toracocentesis se debe llevar a cabo como uno de los primeros pasos en la valoración de un derrame pleural de causa incierta. El análisis del líquido pleural permite definir la causa del derrame (cap. 135). Además, la toracocentesis en la que se obtiene un gran volumen es terapéutica porque reduce la disnea.

Mediastinoscopia

Para valorar un tumor o ganglio linfático en el mediastino, a menudo se necesita una biopsia. La mediastinoscopia se realiza por vía supraesternal, donde se introduce un mediastinoscopio rígido por medio del cual se pueden obtener muestras para biopsias. Los ganglios linfáticos con ubicación aortopulmonar requieren una mediastinostomía paraesternal para obtener acceso a una biopsia.

Cirugía torácica asistida con video

La cirugía torácica asistida con video (VATS), también conocida como toracoscopia, es de gran utilidad para el diagnóstico de lesiones pleurales, infiltrados y nódulos parenquimatosos periféricos. Este tipo de cirugía, requiere que el paciente tolere la ventilación de un solo pulmón durante el procedimiento, que consiste en la introducción de un tubo rígido con una cámara a través de un trócar hasta el espacio pleural; de esta manera es posible introducir instrumentos y manipularlos a través de distintas incisiones intercostales. La VATS ha sustituido en gran parte a la "biopsia abierta", en la que se debe realizar una toracotomía.



Para una revisión más detallada, véase Kritek P, Choi AMK: Estudio del paciente con enfermedad del aparato respiratorio, cap. 305, p. 1661; Naureckas ET, Solway J: Trastornos de la función respiratoria, cap. 306e; Fuhlbrigge AL, Choi AMK: Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias, cap. 307, p. 1663, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

129 Asma

Definición y epidemiología

El asma es un síndrome que se caracteriza por obstrucción de las vías respiratorias que varía tanto de manera espontánea como con el tratamiento específico. La inflamación crónica de las vías respiratorias causa una respuesta exagerada de las mismas a diversos elementos desencadenantes que generan su obstrucción y síntomas respiratorios como disnea y sibilancias. Por lo general los asmáticos tienen una función pulmonar normal con obstrucción periódica intermitente de las vías respiratorias, pero un subgrupo padece de obstrucción crónica.

La prevalencia del asma ha aumentado en forma considerable en los últimos 30 años. En los países desarrollados, alrededor del 10% de los adultos y 15% de los niños padece de asma; éste casi siempre empieza durante la infancia. La mayor parte de los asmáticos tiene atopia y a menudo dermatitis atópica (excema), rinitis alérgica o ambas. Muy pocos de los asmáticos no tienen atopia (pruebas de punción cutánea negativas a los alergenos más comunes y una concentración sérica normal de IgE total). Estas personas, que en ocasiones se conocen como *asmáticos intrínsecos*, por lo general padecen de asma de inicio en la edad adulta. El asma laboral es secundaria a diversas sustancias químicas como diisocianato de tolueno y anhídrido trimetílico y a menudo tiene inicio en la edad adulta.

En los asmáticos, la obstrucción de las vías respiratorias y los síntomas respiratorios aumentan en respuesta a diversos factores desencadenantes. Los alergenos inhalados constituyen mecanismos desencadenantes potentes de asma en individuos con hipersensibilidad específica. Las infecciones virales de las vías respiratorias superiores a menudo exacerban el asma. Los bloqueadores adrenérgicos β aumentan los síntomas asmáticos y se deben evitar en estos pacientes. Asimismo, el ejercicio con frecuencia aumenta los síntomas asmáticos, que suelen iniciar una vez que éste se termina. Otros mecanismos que aumentan los síntomas asmáticos son la contaminación ambiental, el aire frío, algunos contactos laborales y el estrés.

Valoración clínica de los antecedentes del paciente

Los síntomas respiratorios más frecuentes en el asma son sibilancias, disnea y tos; éstos, a menudo varían ampliamente en cada persona y cambian de manera espontánea o con la edad, la estación del año y el tratamiento. Algunas veces los síntomas empeoran durante la noche y los despertares nocturnos indican que el asma no se ha controlado. Es importante definir la gravedad de los síntomas asmáticos, la necesidad de administrar esteroides, hospitalizar al paciente o administrar tratamiento en cuidados intensivos. Asimismo, se debe establecer el tipo de desencadenantes del asma en cada paciente y su exposición más reciente a los mismos. Casi 1 a 5% de los asmáticos tienen sensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros inhibidores de la ciclooxigenasa; con frecuencia no son atópicos y tienen pólipos nasales. El tabaquismo causa más hospitalizaciones y disminución más rápida de la función pulmonar; es fundamental suspenderlo.

Exploración física

Es importante buscar signos de insuficiencia respiratoria, como la taquipnea, el uso de los músculos accesorios de la respiración y la cianosis. En la exploración pulmonar, algunas veces se identifican sibilancias y estertores en todo el tórax y por lo general son más intensos durante la espiración que en la inspiración. Las sibilancias circunscritas indican la presencia de una lesión endobronquial. También es importante buscar datos alérgicos nasales, sinusales o cutáneos. Cuando el asma se estabiliza, la exploración física debe ser normal.

Pruebas de función pulmonar

La espirometría a menudo revela obstrucción aérea, con reducción del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) y la razón FEV_1/capacidad vital forzada (FVC). Sin embargo, en ocasiones la espirometría es normal, en especial cuando el tratamiento de los síntomas asmáticos es adecuado. La manera como se demuestra que el asma es reversible con broncodilatadores es mediante un aumento ≥200 mL del FEV_1 y ≥12% del FEV_1 basal entre 15 min después de administrar un agonista β de acción corta (por lo general dos inhalaciones de salbutamol MDI o 180 μg). Muchas veces el asma es reversible con broncodilatadores pero en ocasiones el tratamiento farmacológico óptimo reduce este potencial reversible con los broncodilatadores. La respuesta excesiva de las vías respiratorias es característica del asma y puede valorarse mediante la exposición a broncoconstrictores directos como la metacolina o la histamina. La mayor respuesta de las vías respiratorias se asocia con un aumento de los síntomas asmáticos. El paciente puede utilizar el flujo espiratorio máximo (PEF) para vigilar la estabilidad de su asma de manera objetiva en casa. No se suelen medir los volúmenes pulmonares, pero en algunos casos se observa aumento de la capacidad pulmonar total y del volumen residual. La capacidad difusora para el monóxido de carbono casi siempre es normal.

Otras pruebas de laboratorio

Las pruebas hematológicas no suelen ser útiles. La biometría hemática muestra eosinofilia. La IgE específica para determinados alergenos inhalados (prueba de radioalergosorbencia [RAST]) o las pruebas cutáneas ayudan a establecer los mecanismos que desencadenan el problema. La IgE sérica total se incrementa en forma considerable en la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Las concentraciones de óxido nítrico exhaladas pueden proporcionar una valoración de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.

Datos radiográficos

La radiografía de tórax por lo general es normal. En las exacerbaciones agudas puede observarse neumotórax. En la aspergilosis broncopulmonar alérgica se observan infiltrados pulmonares eosinófilos. Por lo general, no se realiza CT de tórax en la exploración sistemática del paciente con asma, pero ésta puede mostrar bronquiectasias centrales en caso de BPA.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del asma comprende otras enfermedades que provocan sibilancias y disnea. La obstrucción de las vías respiratorias superiores a causa de un tumor o un edema laríngeo simula un episodio asmático, pero en la exploración física se identifica estridor en las vías respiratorias de mayor tamaño. La presencia de sibilancias circunscritas en el tórax indica un tumor endobronquial o un cuerpo extraño. La insuficiencia cardiaca congestiva ocasiona sibilancias, pero suele acompañarse de estertores bibasilares. Las neumonías eosinofílicas y el síndrome de Churg-Strauss se manifiestan por sibilancias. La disfunción de las cuerdas vocales simula un asma grave y algunas veces se requiere laringoscopia directa para establecer el diagnóstico. Cuando el asma comprende obstrucción crónica de las vías respiratorias es muy difícil distinguirla de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

TRATAMIENTO ASMA CRÓNICA

Cuando es posible identificar y eliminar un mecanismo desencadenante específico de los síntomas asmáticos, ésta es la mejor parte del tratamiento. En casi todos los casos se requiere farmacoterapia. Los dos tipos principales de medicamentos son broncodilatadores, que alivian en forma rápida los síntomas al relajar el músculo liso de las vías respiratorias, y los reguladores, que reducen la inflamación de las vías respiratorias.

Broncodilatadores La clase de broncodilatadores que más se utiliza son los agonistas adrenérgicos β_2, que relajan el músculo liso de las vías respiratorias al activar a los receptores adrenérgicos β_2. En el tratamiento del asma se utilizan dos tipos de agonistas β_2 inhalados: los de acción corta (SABA) y los agonistas β_2 de acción prolongada (LABA). Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta, que comprenden al salbutamol, actúan con rapidez y su acción se prolonga hasta 6 h. Son medicamentos eficaces de rescate, pero su uso excesivo significa que el control del asma es inadecuado. Estos fármacos previenen el asma de esfuerzo si se administran antes del ejercicio. Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada comprenden al salmeterol y al formoterol; su acción comienza con más lentitud pero dura más de 12 h. Los agonistas β_2 de acción prolongada han reemplazado al uso periódico regular de los de acción corta, sin embargo, no controlan la inflamación de las vías respiratorias y no deben de utilizarse sin el tratamiento de corticosteroides inhalados (ICS). La combinación de estos fármacos con ICS reduce las exacerbaciones asmáticas y ofrece un tratamiento excelente a largo plazo en los casos de asma de grado moderado persistente o más graves.

Dos efectos secundarios de los agonistas adrenérgicos β_2 son temblores musculares y palpitaciones. Estos efectos son más pronunciados con las presentaciones orales, que no suelen administrarse. Además, existe preocupación sobre el riesgo de mortalidad de los agonistas adrenérgicos β_2 que no se ha resuelto por completo. Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada que no se combinan con esteroides inhalados aumentan este riesgo.

Otros broncodilatadores disponibles son los anticolinérgicos y la teofilina. Existen presentaciones de acción corta y acción prolongada de los anticolinérgicos que se utilizan con frecuencia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Al parecer son menos eficaces que los agonistas adrenérgicos β_2 en el asma y se utilizan como tratamiento adicional sólo cuando los demás medicamentos para el asma no han controlado el problema. La teofilina posee efectos tanto broncodilatadores como antiinflamatorios, pero no se utiliza de manera generalizada por los posibles efectos adversos asociados con una concentración plasmática alta.

Tratamientos reguladores Los reguladores más eficaces en el asma son los ICS. Casi siempre se administran dos veces al día y existe una gran variedad de corticosteroides. Aunque no alivian

OCS

LABA LABA

LABA

ICS Dosis reducida | ICS Dosis reducida | ICS Dosis alta | ICS Dosis alta

Es necesario administrar algún agonistas β_2 de acción corta para aliviar los síntomas

Leves intermitentes | Leves persistentes | Moderados persistentes | Graves persistentes | Muy graves persistentes

FIGURA 129-1 Estrategia gradual del tratamiento asmático según la gravedad del asma y la posibilidad de controlar los síntomas. ICS, corticosteriodes inhalados; LABA, agonistas β_2 de acción prolongada; OCS, corticosteroides orales.

de inmediato los síntomas, las molestias respiratorias y la función pulmonar a menudo mejoran dentro de los primeros días después de haber iniciado el tratamiento. Los ICS reducen los síntomas del asma por ejercicio, los síntomas nocturnos y las exacerbaciones agudas. El tratamiento con estos fármacos a menudo disminuye la respuesta excesiva de las vías respiratorias.

Dos efectos secundarios son la disfonía y la candidosis bucal. Estos efectos se reducen al mínimo con una cámara de inhalación y con enjuagues bucales después de consumir el medicamento.

Los corticosteroides sistémicos constituyen otro tipo de tratamiento regulador del asma. Son de gran utilidad en las exacerbaciones asmáticas agudas, pero los corticosteroides orales o IV se deben evitar en el tratamiento crónico del asma por sus numerosos efectos adversos potenciales. Los antileucotrienos, como el montelukast y el zafirlukast, son de gran utilidad en algunos casos. El cromoglicato disódico y el nedocromilo sódico tienen un uso limitado por su acción tan breve y efectos moderados. El omalizumab es un anticuerpo bloqueador que neutraliza a la IgE; su inyección subcutánea cada dos a cuatro semanas, reduce la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas agudas en asmáticos graves. Sin embargo, es caro y se utiliza sólo en ciertos pacientes muy seleccionados con IgE sérica total alta y síntomas asmáticos resistentes al tratamiento a pesar del tratamiento máximo con corticosteroides y broncodilatadores inhalados.

Estrategia terapéutica global Además de reducir su contacto con los desencadenantes ambientales, los pacientes deben recibir un tratamiento gradual según la gravedad de su enfermedad (fig. 129-1). Los asmáticos con síntomas intermitentes y leves reciben agonistas β_2 de acción corta según sea necesario. Si los utilizan más de tres veces por semana, significa que necesitan algún regulador, por lo general un corticosteroide inhalado dos veces al día. Cuando los síntomas no se controlan con estos fármacos, se puede agregar un agonista β_2 de acción prolongada. Si tampoco se controlan los síntomas de manera adecuada, se aumenta la dosis de los ICS, se agrega otro regulador o ambas.

EXACERBACIONES ASMÁTICAS

Manifestaciones clínicas

Las exacerbaciones asmáticas son periodos en los que empeoran los síntomas asmáticos y en ocasiones son peligrosos. Tales exacerbaciones por lo general son desencadenadas por infecciones virales de las vías respiratorias altas, pero también existen otros mecanismos. Los síntomas comprenden disnea, sibilancias y opresión torácica. La exploración física revela pulso paradójico, taquipnea, taquicardia e hiperinsuflación pulmonar. Las pruebas funcionales pulmonares revelan

reducción del FEV_1 y PEF. Algunas veces se acompaña de hipoxemia; la Pco_2 disminuye por hiperventilación. La Pco_2 normal o ascendente indica insuficiencia respiratoria inminente.

TRATAMIENTO EXACERBACIONES DEL ASMA

La base del tratamiento de una exacerbación asmática es administrar dosis altas de agonistas β_2 de acción corta y corticosteroides sistémicos. Los primeros se administran mediante un nebulizador o inhalador con cámara de inhalación; al principio se necesitan dosis muy frecuentes (cada hora o más). Se pueden agregar broncodilatadores anticolinérgicos inhalados a los agonistas β_2 de acción corta. Pueden utilizarse corticosteroides IV, como la metilprednisolona (p. ej., 80 mg IV c/8 h), aunque también pueden utilizarse corticosteroides orales (p. ej., prednisona, 30 a 45 mg c/24 h por cinco a 10 días). Se administra oxígeno complementario para mantener una saturación adecuada de oxígeno (>90%). En caso de insuficiencia respiratoria, el paciente se conecta a un respirador y se tiene cuidado de utilizar la menor presión necesaria en las vías respiratorias y presión positiva al final de la espiración intrínseca. Las infecciones bacterianas rara vez desencadenan una exacerbación asmática, por lo que no se administran antibióticos en forma sistemática a menos que haya síntomas de neumonía.

Para tratar las exacerbaciones asmáticas antes de que sean graves, los pacientes deben recibir planes de acción por escrito con instrucciones para administrarse el tratamiento necesario según los síntomas respiratorios y la reducción del flujo espiratorio máximo.



Para una revisión más detallada, véase Barnes PJ: Asma, cap. 309, p. 1669, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

130 Neumopatías de origen ambiental

La predisposición a padecer ciertas neumopatías depende de determinados factores ambientales. En este capítulo se describen las principales exposiciones laborales y químicas. Sin embargo, muchas otras exposiciones no laborales en lugares cerrados, como el humo del tabaco (cáncer pulmonar), el gas radón (cáncer pulmonar) y la cocina rústica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) también se deben descartar. El tamaño de las partículas es un factor importante para establecer la repercusión de la exposición ambiental sobre el aparato respiratorio. Las partículas que miden >10 μm de diámetro son capturadas en las vías respiratorias altas. Las partículas que miden de 2.5 a 10 μm de diámetro se depositan en el árbol traqueobronquial superior, mientras que las partículas (incluyendo las nanopartículas) más pequeñas llegan hasta los alvéolos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Neumopatía de origen ambiental

La anamnesis detallada constituye un paso esencial, puesto que existen numerosos tipos de neumopatías de origen laboral (neumoconiosis) que simulan enfermedades que no tienen relación con algún factor ambiental. Además del tipo de trabajo que realiza el paciente, las exposiciones ambientales específicas, el uso de dispositivos para proteger las vías respiratorias

y la ventilación en el sitio de trabajo ofrecen información importante. También es útil conocer la cronología de los síntomas en relación con el horario de trabajo del paciente.

La exploración física puede indicar el tipo y gravedad de neumopatía, pero por lo general no ayuda para identificar la causa ambiental específica.

Las pruebas de función pulmonar permiten valorar la gravedad del trastorno, pero no sugieren un diagnóstico específico. Los cambios en la espirometría antes y después de un turno de trabajo, ofrecen información sobre la broncoconstricción en los casos en los que se sospecha asma laboral. La radiografía de tórax es de gran utilidad en la valoración de las neumopatías de origen ambiental, pero en ocasiones exagera o minimiza la repercusión funcional de las neumoconiosis. Algunos patrones en las radiografías son característicos para ciertas neumopatías ocupacionales; la CT de tórax puede proporcionar una valoración más detallada. Los exámenes de laboratorio específicos pueden ser invaluables para el diagnóstico de ciertas neumopatías ambientales, como la cuantificación de metales pesados en orina para valorar la presencia de cadmio en individuos que trabajan en plantas en donde se producen baterías.

EXPOSICIONES LABORALES Y NEUMOPATÍAS

POLVOS INORGÁNICOS

Enfermedades relacionadas con el asbesto

Además del contacto con el asbesto durante la elaboración de sus productos (desde minería hasta manufactura), los obreros tienen contacto con esta sustancia en la construcción de barcos y otros tipos de construcción (p. ej., instalación de tuberías, elaboración de calderas) y en la manufactura de la ropa de seguridad y los materiales de fricción (p. ej., revestimiento de los frenos y el embrague). Además de la exposición que sufren los trabajadores en estas áreas, la exposición de otras personas que sólo son expectadoras (p. ej., cónyuges) genera algunas asbestosis.

Diversas enfermedades del aparato respiratorio se han vinculado con la exposición al asbesto. Las placas pleurales indican que ha habido exposición al asbesto, pero no suelen ser sintomáticas. La neumopatía intersticial, a menudo denominada asbestosis, es similar desde el punto de vista patológico y radiográfico a la fibrosis pulmonar idiopática; se acompaña de un defecto restrictivo capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO) en las pruebas funcionales pulmonares. La asbestosis se manifiesta hasta 10 años después de la exposición, que generalmente es continua y prolongada, y no tiene tratamiento específico.

La exposición al asbesto también provoca derrames pleurales benignos. Es muy clara la relación del cáncer pulmonar con la exposición al asbesto, pero no suele manifestarse hasta 15 años después de la exposición inicial. El riesgo de padecer cáncer pulmonar aumenta en forma exponencial con el tabaquismo. Además, los mesoteliomas (tanto pleurales como peritoneales) tienen una relación íntima con la exposición al asbesto, pero son independientes del tabaquismo. El contacto relativamente breve con el asbesto genera en ocasiones un mesotelioma, que no suele manifestarse durante varias décadas después de la exposición inicial. Para el diagnóstico de un mesotelioma es necesario obtener una biopsia de tejido pleural, casi siempre por medio de una cirugía toracoscópica.

Silicosis

La silicosis es secundaria al contacto con sílice libre (cuarzo cristalino), lo que sucede en la minería, el corte de piedras, las industrias abrasivas (p. ej., fabricación de la piedra, el barro, el vidrio y el cemento), la fundición y la extracción de cantera. Una exposición de gran magnitud en un periodo corto (hasta de 10 meses), genera silicosis aguda, que es similar en términos patológicos a la proteinosis alveolar pulmonar y en la CT de tórax se observa un patrón característico conocido como "pavimento loco". La silicosis aguda puede ser grave y progresiva; la irrigación del pulmón completo ofrece algunos beneficios terapéuticos.

La exposición más prolongada genera una silicosis simple con pequeñas opacidades circulares en los lóbulos superiores de los pulmones. La calcificación de los ganglios linfáticos hiliares confiere un aspecto característico de "cáscara de huevo" en estudios radiográficos. La fibrosis nodular progresiva produe tumores >1 cm de diámetro en los casos complicados. Cuando estos tumores

crecen demasiado se utiliza el término *fibrosis masiva progresiva*. Puesto que la inmunidad celular es deficiente, los individuos con silicosis tienen más riesgo de padecer tuberculosis, infecciones micobacterianas atípicas y micosis. El sílice es también un carcinógeno pulmonar.

Neumoconiosis de los trabajadores de la industria del carbón

El contacto laboral con el polvo de carbón predispone a la neumoconiosis de los trabajadores de la industria del carbón, que es menos frecuente entre los obreros del lado oeste de Estados Unidos gracias al menor riesgo que representa el carbón bituminoso localizado en esa región. La neumoconiosis simple del trabajador de la industria del carbón se define en términos radiográficos por la presencia de opacidades nodulares pequeñas y no suele causar síntomas; sin embargo, puede haber mayor riesgo de EPOC. La presencia de nódulos más grandes (>1 cm de diámetro), por lo general en los lóbulos superiores, es característica de la neumoconiosis complicada del trabajador. Esta enfermedad suele ser sintomática y se acompaña de una función pulmonar reducida y una mayor mortalidad.

Beriliosis

La exposición con el berilio ocurre en la elaboración de aleaciones, cerámica y dispositivos electrónicos. Si bien el contacto breve con el berilio rara vez genera neumonitis aguda, es mucho más frecuente una enfermedad granulomatosa crónica muy similar a la sarcoidosis. En los estudios radiológicos, la beriliosis crónica al igual que la sarcoidosis, se caracteriza por la presencia de nódulos pulmonares a lo largo de las líneas de los tabiques. Al igual que en la sarcoidosis, se observa un patrón restrictivo u obstructivo con DLCO disminuido en las pruebas funcionales pulmonares. Para el diagnóstico de la beriliosis crónica es necesario realizar una broncoscopia con biopsia transbronquial. La manera más eficaz de distinguir entre una beriliosis y una sarcoidosis es mediante una prueba de proliferación linfocítica con sangre o linfocitos obtenidos por medio de lavado broncoalveolar. El paciente se debe alejar del berilio; los corticosteroides ofrecen algunos beneficios.

POLVOS ORGÁNICOS

Polvo de algodón (bisinosis)

Las personas tienen contacto con el polvo en la producción de hilo para la elaboración de prendas de vestir. Durante las primeras fases de la bisinosis, el paciente percibe opresión torácica casi al final del primer día de la semana de trabajo. En los casos progresivos, los síntomas persisten durante toda la semana de trabajo. Después de al menos 10 años de exposición, aparece obstrucción crónica de las vías respiratorias. En los individuos con síntomas es fundamental evitar el contacto posterior.

Polvo de granos

Los campesinos y los encargados de operar los recolectores de granos tienen riesgo de padecer una neumopatía por el polvo de los granos, que es similar a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los síntomas comprenden tos, sibilancias y disnea. Las pruebas de función pulmonar muestran obstrucción de las vías respiratorias.

Pulmón del granjero

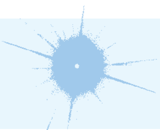
El contacto con heno mohoso que contiene esporas de actinomicetos termófilos, genera una neumonitis por hipersensibilidad. Dentro de las primeras 8 h después de la exposición, la manifestación aguda del pulmón del granjero se caracteriza por fiebre, tos y disnea. Cuando las exposiciones se repiten se forma una neumopatía intersticial crónica en forma de placas.

Sustancias químicas tóxicas

Muchas sustancias tóxicas en forma de vapores y gases dañan al pulmón. Por ejemplo, la inhalación de humo es letal para los bomberos y víctimas de incendios a través de una variedad de mecanismos; la intoxicación por monóxido de carbono causa hipoxemia peligrosa, mientras la combustión de plásticos y poliuretanos libera sustancias tóxicas como cianuro. El asma laboral es secundaria al contacto con los disocianatos presentes en los poliuretanos y anhídridos ácidos de los epóxidos. El gas radón, liberado de los materiales de la tierra y concentrado en los edificios, es un factor de cáncer pulmonar.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

Una parte importante del tratamiento de las neumopatías de origen ambiental consiste en reducir o evitar el contacto con la sustancia tóxica. Las neumopatías intersticiales crónicas (p. ej., asbestosis, neumopatía de los trabajadores de la industria del carbón) no responden a los glucocorticoides, pero el contacto breve con ciertos polvos orgánicos sí responde. El tratamiento del asma laboral (p. ej., por disocianato) es igual al tratamiento tradicional del asma (cap. 129) y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica laboral (p. ej., bisinosis) sigue las normas habituales de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 131).



Para una revisión más detallada, véase Balmes JR, Speizer FE: Neumopatías de origen laboral y ambiental, cap. 311, p. 1687, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

131 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad que se caracteriza por obstrucción crónica y poco reversible de las vías respiratorias; por tanto, las pruebas de función pulmonar son indispensables para su diagnóstico. La presencia de obstrucción de las vías respiratorias se establece al observar una relación reducida entre el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC). Entre las personas con un FEV_1/FVC reducido, la magnitud de la obstrucción de las vías respiratorias depende de la reducción del FEV_1 (cuadro 131-1): ≥80% corresponde a la fase I; 50 a 80% corresponde a la fase II; 30 a 50% corresponde a la fase III y <30% corresponde a la fase IV. El tabaquismo constituye el principal factor de riesgo ambiental de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El riesgo de padecer EPOC aumenta con el grado de tabaquismo, que por lo general se mide por número de cajetillas-años. (Una cajetilla por día durante un año es igual a una cajetilla-año). Los pacientes con hiperreactividad de las vías respiratorias y ciertas exposiciones ocupacionales (p. ej., extracción de carbón, extracción de oro y textiles de algodón) tienen alto riesgo de padecer EPOC.

CUADRO 131-1 Criterios principales para establecer la gravedad de la EPOC

Estadio GOLD	Gravedad	Espirometría
I	Leve	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 ≥80% de lo pronosticado
II	Moderada	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 ≥50% pero <80% de lo pronosticado
III	Grave	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 ≥30% pero <50% de lo pronosticado
IV	Muy grave	FEV_1/FVC <0.7 y FEV1 <30% de lo pronosticado

Abreviatura: GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*.
Fuente: Tomado de Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014. Disponible en la dirección electrónica http://www.goldcopd.org; con autorización.

En los países donde se utiliza la combustión con mala ventilación para cocinar, se ha observado un mayor riesgo de EPOC entre las mujeres. Se trata de una enfermedad progresiva, pero la velocidad con la que se pierde la función pulmonar se reduce de manera considerable si la persona deja de fumar. En los individuos sanos, el FEV_1 alcanza su punto máximo alrededor de los 25 años de edad, entra a una fase de meseta y luego desciende de manera gradual y progresiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede ser resultado de una función pulmonar máxima reducida, una fase de meseta corta o un deterioro acelerado de la función pulmonar.

Con frecuencia los síntomas aparecen sólo cuando la EPOC es avanzada; por tanto, para detectarla durante sus primeras fases se deben realizar pruebas de espirometría. La PaO_2 permanece casi normal hasta que el FEV_1 desciende por debajo de 50% del valor pronosticado. La hipercapnia y la hipertensión pulmonar son más frecuentes una vez que el FEV_1 ha disminuido por debajo de 25% de lo pronosticado. Los síntomas respiratorios y el deterioro funcional varían de manera considerable en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y un FEV_1 similar. A menudo transcurren periodos en los que aumentan los síntomas respiratorios como disnea, tos y producción de esputo, que se conocen como exacerbaciones. Estas exacerbaciones son desencadenadas por infecciones bacterianas o virales del aparato respiratorio. Su frecuencia aumenta con la gravedad de la neumopatía, pero algunas personas muestran una predisposición mucho mayor a padecer exacerbaciones que otras con un grado similar de obstrucción de las vías respiratorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

Por lo general los individuos con EPOC han fumado ≥20 cajetillas-años. Los síntomas más frecuentes son tos y producción de esputo. Las personas con tos crónica y productiva por tres meses al año en los últimos dos años, padecen de bronquitis crónica. Sin embargo, la bronquitis crónica sin obstrucción de las vías respiratorias no se incluye en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La disnea de esfuerzo, constituye un síntoma frecuente que puede causar invalidez en los individuos con EPOC. En los pacientes con EPOC grave, es en especial difícil el ejercicio en el que la actividad se realiza con la parte superior del cuerpo. En los casos avanzados a menudo se observan pérdida de peso y caquexia.

Las exacerbaciones son más frecuentes conforme la enfermedad avanza y suelen ser desencadenadas por infecciones respiratorias, a menudo con un componente bacteriano. El antecedente de exacerbaciones previas es un fuerte predictor de exacerbaciones futuras.

Exploración física

La exploración física es normal hasta que la EPOC se encuentra en etapas avanzadas. Conforme la enfermedad avanza se acentúan los signos de hiperinsuflación, incluyendo tórax en tonel y disminución de la movilidad diafragmática. Algunas veces se observan sibilancias, que no pronostican la gravedad de la obstrucción ni la respuesta al tratamiento. Las sibilancias persistentes y circunscritas, y el hipocratismo digital, no son signos de EPOC, y obligan a descartar otras patologías como el cáncer pulmonar.

Durante las exacerbaciones de la EPOC, muchas veces predominan los signos de insuficiencia respiratoria como taquicardia, taquipnea, uso de músculos accesorios de la respiración y cianosis.

Datos radiográficos

La radiografía simple de tórax revela hiperinsuflación, enfisema e hipertensión pulmonar. Casi siempre se lleva a cabo para excluir otras enfermedades durante la valoración sistemática y para excluir la neumonía durante las exacerbaciones. La CT de tórax es mucho más sensible para identificar enfisema, pero suele reservarse para la valoración de los casos más avanzados cuando se contempla la posibilidad de recurrir a ciertas opciones quirúrgicas como reducción de volumen pulmonar y trasplante de pulmón, o como parte de la detección de cáncer pulmonar en fumadores.

Pruebas de función pulmonar

Para el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se debe demostrar de manera objetiva la obstrucción de las vías respiratorias. La clasificación estandarizada de la enfermedad

pulmonar obstructiva crónica se basa en la espirometría después de administrar broncodilatadores. En la EPOC, el índice FEV_1/FVC disminuye por debajo de 0.7. No obstante el esfuerzo espiratorio prolongado, el paciente no logra obtener una meseta en su capacidad vital máxima. En el enfisema se observa un incremento de la capacidad pulmonar total y el volumen residual, además de una capacidad difusora reducida para el monóxido de carbono.

Estudios de laboratorio

La prueba de la antitripsina α_1 consiste, por lo general, en medir la concentración de esta proteína en la circulación y se recomienda para excluir la posibilidad de una deficiencia grave de esta enzima. Existe un tratamiento gradual (infusión IV semanal) para los pacientes con deficiencia grave de antitripsina α_1 (p. ej., PI Z). La oximetría de pulso mide la saturación de oxígeno; sin embargo, la gasometría arterial es útil para valorar la gravedad de retención de CO_2 así como los trastornos ácido-base. Durante las exacerbaciones agudas se deben medir los gases arteriales en los individuos con cambios mentales, insuficiencia respiratoria considerable, enfermedad pulmonar obstructiva crónica muy grave o antecedente de hipercapnia. La biometría hemática es útil en los casos avanzados para buscar eritrocitosis, que es secundaria a la hipoxemia y anemia, que empeora la disnea.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

TRATAMIENTO AMBULATORIO

Interrupción del tabaquismo Se ha demostrado que el hecho de dejar de fumar reduce el deterioro de la función pulmonar y prolonga la supervivencia en los pacientes con EPOC. La función pulmonar no suele mejorar de manera considerable al dejar de fumar, pero con frecuencia la velocidad con que se deteriora el FEV_1 se iguala con la de los no fumadores. En muchos casos es útil recurrir al tratamiento farmacológico que ayuda a dejar de fumar. La sustitución de la nicotina (en forma de parches, goma de mascar, aerosoles nasales o inhaladores orales), aumenta el número de personas que pueden dejar de fumar; también el bupropión oral (150 mg c/12 h después de iniciar con 150 mg diarios durante tres días) facilita la interrupción de este hábito y se puede combinar con algún sustituto de la nicotina. Del mismo modo, la vareniclina, agonista parcial de los receptores nicotínicos, ayuda a dejar de fumar. Es importante ofrecer tratamiento farmacológico para suspender el tabaquismo a todo adulto fumador en ausencia de embarazo y otras contraindicaciones específicas.

Tratamiento no farmacológico La rehabilitación pulmonar mejora la disnea y la capacidad funcional y reduce las hospitalizaciones. Es conveniente administrar las vacunas anuales contra la gripe. También se recomienda la vacuna antineumocócica.

Broncodilatadores Los broncodilatadores inhalados no prolongan la longevidad en la EPOC, pero reducen de manera considerable los síntomas respiratorios y son el tratamiento de primera línea. Los tipos más utilizados son los agonistas adrenérgicos β de acción corta y prolongada, los anticolinérgicos de acción corta y prolongada y los derivados de la teofilina. La combinación de fármacos de diferente duración y mecanismos de acción puede aumentar la eficacia. Con los fármacos orales, el cumplimiento terapéutico del paciente es mucho mayor, pero los medicamentos inhalados tienen menos efectos secundarios.

En los casos leves se pueden administrar anticolinérgicos inhalados de acción corta como ipratropio o algún agonista β de acción corta como salbutamol. En los casos más graves se combina un agonista β de acción prolongada con un anticolinérgico. La desventaja de los derivados de la teofilina es su índice tóxico-terapéutico tan estrecho lo cual limita su uso, por lo que se utilizan dosis reducidas o se mide en forma regular su concentración sérica.

Corticosteroides En los individuos con EPOC no se recomienda administrar corticosteroides sistémicos de manera prolongada por el riesgo de generar complicaciones múltiples como osteoporosis, aumento de peso, cataratas y diabetes mellitus. En varios estudios se ha demostrado que los esteroides inhalados no reducen la velocidad con que se deteriora el FEV_1 en los pacientes con EPOC, pero sí la frecuencia de las exacerbaciones en personas con la forma grave de esta enfermedad. La combinación de esteroides inhalados y agonistas β de acción prolon-

gada reduce las exacerbaciones de EPOC y la mortalidad, aunque esto no se ha demostrado de manera concluyente.

Oxígeno Se ha demostrado que la oxigenoterapia complementaria prolongada reduce los síntomas y mejora la supervivencia en los pacientes con EPOC e hipoxemia crónica. Para demostrar que el enfermo necesita oxígeno se debe medir la PaO_2 o la saturación de oxígeno (SaO_2) después de un periodo de estabilidad. Cuando la PaO_2 es ≤55 mmHg o la SaO_2 es ≤88%, se debe administrar oxígeno para aumentar la SaO_2 por arriba de 90%. También está indicado administrar oxígeno a los pacientes con una PaO_2 de 56 a 59 mmHg o una SaO_2 <90% cuando se acompaña de signos y síntomas de hipertensión pulmonar o cardiopatía pulmonar. En las personas que cumplen con estos criterios se recomienda administrar oxígeno continuo puesto que el número de horas por día que reciben oxígeno guarda una proporción directa con los beneficios observados en la mortalidad. Se puede prescribir oxígeno complementario en ciertos individuos con EPOC en quienes la saturación desciende sólo con el ejercicio o durante el sueño, aunque la evidencia de sus beneficios es menos concluyente.

Opciones quirúrgicas para la EPOC grave Existen dos opciones quirúrgicas principales para la EPOC terminal. La cirugía destinada a reducir el volumen pulmonar disminuye la mortalidad y mejora la función pulmonar en ciertos pacientes con enfisema sobre todo del lóbulo superior y una capacidad reducida para realizar ejercicio (después de la rehabilitación pulmonar). Los individuos que cumplen con los criterios del grupo de alto riesgo (FEV_1 <20% de la pronosticada y una distribución difusa del enfisema o capacidad difusora de monóxido de carbono pulmonar <20% de la pronosticada) no son elegibles para someterse a cirugía para reducción del volumen pulmonar. El trasplante pulmonar constituye una posibilidad en los pacientes con EPOC, relativamente jóvenes, que tienen obstrucción crónica y grave de las vías respiratorias y discapacidad a pesar del tratamiento médico óptimo.

TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC

Las exacerbaciones constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad. Una de las principales decisiones que se debe contemplar es la necesidad de hospitalizar al paciente. No existen normas definitivas para establecer el tipo de enfermo que se debe ingresar durante una exacerbación, pero la presencia de acidosis respiratoria, hipoxemia que empeora, EPOC grave subyacente, neumonía o situaciones sociales sin un apoyo adecuado en casa para el tratamiento, son indicaciones para hospitalizar al paciente. El tratamiento crónico con azitromicina o roflumilast ha demostrado reducir la frecuencia de exacerbaciones de EPOC.

Los componentes principales del tratamiento de las exacerbaciones son broncodilatadores, antibióticos y esquemas cortos de glucocorticoides por vía sistémica.

Antibióticos Con frecuencia las exacerbaciones de la EPOC son desencadenadas por una infección bacteriana, por lo que se debe contemplar la posibilidad de administrar antibióticos, en especial cuando se observa un aumento del volumen del esputo o un cambio en la coloración del mismo. Los microorganismos patógenos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. El tipo de antibiótico depende de los patrones locales de sensibilidad, los resultados de los cultivos previos de esputo y la gravedad de la enfermedad. Algunas opciones razonables para los individuos con EPOC leve o moderada son amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas o quinolonas (moxifloxacino o levofloxacino). En las personas con EPOC en estadíos avanzados o con exacerbaciones más graves se utilizan antibióticos de mayor espectro.

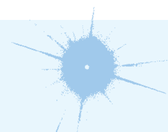
Broncodilatadores Son indispensables durante las exacerbaciones de la EPOC. Se utilizan agonistas adrenérgicos β de acción corta por inhalación (p. ej., salbutamol c/1 a 2 h); en muchos casos también ayuda la adición de un anticolinérgico (p. ej., ipratropio c/4 a 6 h). Al principio, a menudo se administran también broncodilatadores por nebulizador puesto que esta vía es más sencilla en pacientes con insuficiencia respiratoria. Sin embargo, también se pueden administrar por medio de inhalador siempre y cuando se capacite bien al enfermo y al personal.

Glucocorticoides Los esteroides sistémicos aceleran la resolución de los síntomas y reducen las recaídas y exacerbaciones posteriores hasta por seis meses. Su posología todavía no se

establece, pero casi siempre se administran entre 30 y 40 mg de prednisona diario (o su equivalente IV) durante un total de 10 a 14 días. La complicación más frecuente es la hiperglucemia, que se debe vigilar.

Oxígeno Casi siempre la hipoxemia empeora durante las exacerbaciones de la EPOC por lo que debe administrarse oxígeno complementario para mantener la SaO_2 ≥90%. Cuando se administra demasiado oxígeno, la hipercapnia empeora, sobre todo porque aumenta el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión. No obstante, el objetivo es administrar suficiente oxígeno para obtener una saturación de casi 90%. De esta manera, la administración de oxígeno complementario se debe concentrar en una oxigenación suficiente sin llegar a ser perjudicial. Algunos pacientes necesitan oxígeno complementario después del alta hospitalaria hasta que la exacerbación desaparece por completo.

Ventilación complementaria Numerosos estudios sugieren que la ventilación sin penetración corporal (NIV) por medio de una mascarilla mejora el resultado en las exacerbaciones agudas de la EPOC con insuficiencia respiratoria ($PaCO_2$ >45 mmHg). Algunas contraindicaciones de la NIV son inestabilidad cardiovascular, deterioro mental, incapacidad para cooperar, abundantes secreciones, anormalidades craneofaciales o traumatismo facial, obesidad patológica o quemaduras graves. La hipercapnia progresiva, la hipoxemia resistente al tratamiento o las alteraciones mentales que dificultan la capacidad de cooperar con el tratamiento de NIV, la inestabilidad hemodinámica y el paro respiratorio, requieren de intubación endotraqueal para conectar al paciente a un respirador mecánico. Se necesita un tiempo espiratorio suficiente para evitar el desarrollo de presión positiva al final de la espiración intrínseca.



Para una revisión más detallada, véase Reilly JJ Jr., Silverman EK, Shapiro SD: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. cap. 314, p. 1700, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

132 Neumonía, bronquiectasias y absceso pulmonar

NEUMONÍA

La neumonía es una infección del parénquima pulmonar; se clasifica en extrahospitalaria o relacionada con las instalaciones de atención de la salud. Esta última se subdivide en hospitalaria y asociada al respirador. La neumonía relacionada con el medio de salud es aquella que se adquiere durante una hospitalización ≥48 h, una hospitalización ≥2 días en los tres meses previos, reclusión en un asilo o en instalaciones de atención prolongada, antibioticoterapia en los tres meses previos, diálisis crónica, tratamiento domiciliario por venoclisis, tratamiento domiciliario de las heridas y contacto con un familiar que padece una infección resistente a múltiples fármacos.

FISIOPATOLOGÍA

- Los microorganismos llegan hasta las vías respiratorias bajas al ser microaspirados desde la orofaringe (ésta es la vía más común), por inhalación de gotitas aéreas contaminadas, por diseminación hematógena o extensión por contigüidad desde el espacio pleural o mediastinal infectado.

- Antes de que se manifieste la enfermedad, la dosis de los microorganismo debe sobrepasar la capacidad de los macrófagos y de otros componentes de la inmunidad innata (p. ej., proteínas surfactantes A y D) para eliminar a las bacterias.
- La neumonía clásica (como la que es causada por *Streptococcus pneumoniae*) tiene un patrón lobar y evoluciona a lo largo de cuatro fases caracterizadas por cambios en los alvéolos.
  - *Edema*: exudado proteináceo en los alvéolos.
  - *Hepatización roja*: presencia de eritrocitos y neutrófilos en el exudado intraalveolar.
  - *Hepatización gris*: los neutrófilos, y los depósitos de fibrina son abundantes.
  - *Resolución*: los macrófagos son el tipo celular dominante.
- En la neumonía asociada al respirador, la bronquiolitis respiratoria precede a un infiltrado radiológicamente aparente.

NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

Microbiología

Aunque muchas bacterias, virus, hongos y protozoarios pueden causar neumonía extrahospitalaria, la mayor parte de los casos es secundaria a un número de microorganismos relativamente pequeño. En >50% de los casos, no se establece una causa específica.

- Los patógenos bacterianos habituales son *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, bacterias gramnegativas como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.
- Microorganismos atípicos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* sp. y virus respiratorios (p. ej., virus de la gripe, adenovirus, metapneumovirus humano, virus sincicial respiratorio).
  - Un virus puede ser causante de una gran proporción de neumonía extrahospitalaria que requiere hospitalización, incluso en adultos.
  - Diez a 15% de los casos de neumonía extrahospitalaria son polimicrobianos e involucran una combinación de organismos típicos y atípicos.
- Los anaerobios constituyen una causa importante de neumonía extrahospitalaria sólo cuando ocurre broncoaspiración varios días o semanas antes de que se manifieste la infección y con frecuencia ocasiona empiemas importantes.

Epidemiología

La neumonía extrahospitalaria afecta a >5 millones de adultos cada año en Estados Unidos, 80% de los cuales se tratan en forma ambulatoria. Dicho trastorno ocasiona >55 000 muertes al año y se asocia con un costo anual global de casi 12 billones de dólares.

- Las tasas de incidencia de neumonía extrahospitalaria son más altas en los extremos de la vida (p. ej., <4 años y >60 años).
- Los factores de riesgo para esta enfermedad incluyen alcoholismo, asma, inmunodepresión, institucionalización y edad ≥70 años (en comparación con 60 a 69 años).
- Muchos factores (p. ej., tabaquismo, EPOC, colonización con *S. aureus* resistente a meticilina [MRSA], hospitalizaciones recientes o antibioticoterapia) repercuten sobre el tipo de microorganismos que se deben descartar como causa.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas típicos son fiebre, escalofríos, diaforesis, tos (ya sea no productiva o con producción de moco, pus o esputo hemático), dolor pleurítico y disnea.

- Otros síntomas frecuentes son náusea, vómito, diarrea, fatiga, cefalea, mialgias y artralgias.
- En algunos ancianos la sintomatología es atípica y se acompaña de confusión pero con otras pocas manifestaciones.
- La exploración física con frecuencia revela: taquipnea, frémito táctil aumentado o reducido, matidez o timpanismo a la percusión que refleja consolidación o líquido pleural, respectivamente; estertores, murmullo vesicular, frote pleural.

Diagnóstico

Son necesarias tanto la confirmación del diagnóstico como la valoración de la probable causa. A pesar de que no existen datos que demuestren que el tratamiento dirigido a un patógeno específico es superior al tratamiento empírico, un diagnóstico etiológico permite delimitar el esquema empírico, la identificación del organismo con implicaciones de seguridad pública (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*, virus de la gripe y la vigilancia de las tendencias de susceptibilidad a antibióticos.

- Por lo general se necesita una *radiografía de tórax* para diferenciar la neumonía extrahospitalaria de otros trastornos, en particular porque la sensibilidad y la especificidad de los hallazgos de la exploración física para esta enfermedad sólo son de 58 y 67%, respectivamente.
  - La CT del tórax es útil en pacientes con sospecha de neumonía posobstructiva.
  - Algunos patrones radiográficos sugieren la causa; por ejemplo, la presencia de neumatoceles sugiere *S. aureus*.
- *Muestras de esputo*: la presencia de >25 leucocitos y <10 células epiteliales escamosas por campo de alto poder sugiere que la muestra es adecuada para cultivo. La sensibilidad de los cultivos de esputo es altamente variable; en casos de neumonía neumocócica bacteriémica demostrada, el rendimiento de cultivos positivos de muestras de esputo es ≤50%.
- Los *hemocultivos resultan positivos* en 5 a 14% de los casos y casi siempre revelan *S. pneumoniae*. Los hemocultivos son opcionales para la mayoría de los pacientes con una neumonía extrahospitalaria, pero se deben llevar a cabo en todo individuo de alto riesgo (p. ej., personas con hepatopatía crónica o asplenia).
- También es útil la *prueba de antígenos urinarios* para *S. pneumoniae* y *Legionella pneumophila* tipo I.
- La PCR de muestras de secreciones o faríngea se ha vuelto el estándar para el diagnóstico de infección respiratoria viral y también es útil para la detección de muchas bacterias atípicas.
- *Pruebas serológicas*: un aumento cuatro veces mayor de los anticuerpos IgM específicos ayuda al diagnóstico de neumonía por ciertos microorganismos patógenos. El tiempo necesario para obtener el resultado final limita la utilidad clínica de la serología.

TRATAMIENTO NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

LUGAR DEL TRATAMIENTO

- Dos grupos de criterios identifican a los pacientes que obtendrán beneficios de una hospitalización. No se sabe cuál grupo es mejor, por lo que se debe valorar cada herramienta de acuerdo con los factores que son más importantes para cada paciente.
  - Índice de gravedad de la neumonía (PSI): se adjudican puntos por la presencia de 20 variables, como la edad, las enfermedades concomitantes y una serie de anomalías físicas y los datos anormales de laboratorio. Con esta base se asigna a los pacientes una de cinco clases de riesgo de mortalidad.
  - CURB-65: comprende cinco variables: confusión (C); urea >7 mmol/L (U); frecuencia respiratoria ≥30/min (R); presión arterial, sistólica ≤90 mmHg o diastólica ≤60 mmHg (B), y edad ≥65 años (65). Los pacientes con una calificación de 0 pueden recibir su tratamiento en casa, pero los individuos con una calificación de 2 deben ser hospitalizados y los enfermos con una calificación ≥3 necesitan tratamiento en la unidad de cuidados intensivos.

ANTIBIOTICOTERAPIA

- En el cuadro 132-1 se ofrecen recomendaciones de la antibioticoterapia empírica de la neumonía extrahospitalaria. Las normas estadounidenses incluyen siempre a *S. pneumoniae* y microorganismos patógenos atípicos. En una revisión retrospectiva se observó que este método reduce el índice de mortalidad.
- El enfermo que al principio recibió antibióticos intravenosos puede cambiar por fármacos orales cuando es capaz de ingerir y absorber los medicamentos, se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico y muestra mejoría clínica.
- Por lo general el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria tiene una duración de 10 a 14 días, pero cuando no existen complicaciones basta con un régimen de cinco días a base de alguna fluoroquinolona. Es necesario un régimen más prolongado en los individuos con bacteriemia, infección metastásica o microorganismos muy virulentos.

CUADRO 132-1 Antibioticoterapia empírica de la neumonía extrahospitalaria

Pacientes ambulatorios

1. Previamente sanos y sin haber recibido antibióticos en los últimos tres meses
   - Algún macrólido [claritromicina (500 mg VO c/12 h) o azitromicina (500 mg VO en una sola ocasión y luego 250 mg una vez al día)] *o*
   - Doxiciclina (100 mg VO c/12 h)
2. Con otras enfermedades concomitantes o antibióticos en los últimos tres meses: seleccionar una opción de cada clase
   - Alguna fluoroquinolona específica para el aparato respiratorio [moxifloxacina (400 mg VO una vez al día), gemifloxacina (320 mg VO una vez al día), levofloxacina (750 mg VO una vez al día)] *o*
   - Algún β lactámico [de preferencia dosis altas de amoxicilina (1 g c/8 h) o amoxicilina/clavulanato (2 g c/12 h); otras alternativas: ceftriaxona (1-2 g IV una vez al día), cefpodoxima (200 mg VO c/12 h), cefuroxima (500 mg VO c/12 h)] *más* un macrólido[a]
3. En las regiones con un índice alto de neumococos resistentes a los macrólidos,[b] utilizar las opciones antes enumeradas para los pacientes con otras enfermedades concomitantes.

Pacientes hospitalizados, fuera de la unidad de cuidados intensivos

- Una fluoroquinolona específica para el aparato respiratorio [moxifloxacina (400 mg VO o IV una vez al día) o levofloxacina (750 mg VO o IV, una vez al día)]
- Un β lactámico[c] [cefotaxima (1-2 g IV c/8 h), ceftriaxona (1-2 g IV una vez al día), ampicilina (1-2 g IV c/4-6 h), cefotaxima [1-2 g IV c/8 h], ertapenem (1 g IV una sola vez al día)] más un macrólido[d] [claritromicina o azitromicina VO (igual que antes) o azitromicina IV (1 g en una sola ocasión, luego 500 mg una vez al día)]

Pacientes hospitalizados, en la unidad de cuidados intensivos

- Un β lactámico[e] (p. ej., ceftriaxona [2 g IV c/24 h]), ampicilina-sulbactam [2 g IV c/8 h] o cefotaxima [1 a 2 g IV c/8 h]) más azitromicina o una fluoroquinolona (como se menciona antes para pacientes hospitalizados que no se encuentran en la ICU).

Consideraciones especiales

Cuando existe la posibilidad de *Pseudomonas:*

- Un β lactámico y *Pseudomonas* [piperacilina/tazobactam (4.5 g IV c/6 h), cefepima (1-2 g IV c/12 h), imipenem (500 mg IV c/6 h), meropenem (1 g IV c/8 h)] *más* ciprofloxacina (400 mg IV c/12 h) o levofloxacina (750 mg IV una vez al día)
- Los β lactámicos mencionados *más* un aminoglucósido (amikacina [15 mg/kg una vez al día] o tobramicina [1.7 mg/kg una vez al día] y azitromicina)
- Los β lactámicos[f] mencionados *más* un aminoglucósido *más* una fluoroquinolona antineumocócica

Cuando existe la posibilidad de *S. aureus* extrahospitalario resistente a meticilina:

- Añadir linezolida (600 mg IV c/12 h) o vancomicina (15 mg/kg c/12 h al inicio, con ajuste de la dosis).

[a] La doxiciclina (100 mg VO c/12 h) es otra opción en lugar del macrólido.
[b] Concentración inhibidora mínima >16 μg/mL en 25% de las cepas clínicas.
[c] En los pacientes que son alérgicos a la penicilina se utiliza alguna fluoroquinolona específica para el aparato respiratorio.
[d] La doxiciclina (100 mg IV c/12 h) es otra opción en lugar del macrólido.
[e] En los pacientes alérgicos a la penicilina se utiliza una fluoroquinolona específica para el aparato respiratorio y aztreonam (2 g IV c/8 h).
[f] En los pacientes alérgicos a la penicilina, sustituir por aztreonam.

- Por lo general, la fiebre y la leucocitosis desaparecen en dos a cuatro días. Los pacientes que no responden al tratamiento en el tercer día deben ser valorados nuevamente, considerando diagnósticos alternos, resistencia del patógeno a los antibióticos y la posibilidad de haber administrado el fármaco equivocado.

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes de la neumonía extrahospitalaria grave son insuficiencia respiratoria, choque e insuficiencia multiorgánica, diátesis hemorrágica y exacerbación de otras enfermedades concomitantes. Es poco común la infección metastásica (p. ej., absceso cerebral, endocarditis) y requiere atención inmediata.

- Con la aspiración o la infección por un solo microorganismo patógeno (p. ej., *S. aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina o *P. aeruginosa*) se pueden formar abscesos pulmonares; éstos se drenan y administra el antibiótico correspondiente.
- Los derrames pleurales se deben puncionar para fines de diagnóstico y tratamiento. Si el líquido muestra pH <7, glucosa <2.2 mmol/L y contenido de deshidrogenasa láctica >1 000 U o si se observan o cultivan bacterias, el líquido se debe drenar; debe colocarse una sonda torácica.

Vigilancia

Las anormalidades radiográficas desaparecen en cuatro a 12 semanas. Estos pacientes deben recibir vacuna antigripal y antineumocócica, según sea apropiado.

NEUMONÍA HOSPITALARIA (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 78)

NEUMONÍA ASOCIADA AL RESPIRADOR

Microbiología

Las causas posibles comprenden microorganismos resistentes y no resistentes a múltiples fármacos; el predominio de los diversos microorganismos patógenos depende de la estancia hospitalaria al momento de la infección.

Epidemiología, patogenia y manifestaciones clínicas

La prevalencia de neumonía asociada al respirador es de seis a 52 casos por 100 pacientes, con la mayor razón de riesgos en los primeros cinco días de la respiración mecánica.

- Tres factores importantes en la patogenia de esta neumonía son la colonización de la orofaringe con microorganismos patógenos, la aspiración de estos microorganismos hacia las vías respiratorias inferiores y la deficiencia de los mecanismos normales de defensa del hospedador.
- La sintomatología es similar a la de otros tipos de neumonía.

Diagnóstico

La aplicación de los criterios clínicos provoca un diagnóstico excesivo de neumonía asociada al respirador. En algunos casos es conveniente realizar cultivos cuantitativos para distinguir entre colonización e infección verdadera al medir la cantidad de bacterias; entre más distal se obtiene la muestra en el árbol respiratorio, más específico será el resultado.

TRATAMIENTO NEUMONÍA ASOCIADA AL RESPIRADOR

- Véase el **cuadro 132-2** para obtener información sobre las recomendaciones para el tratamiento empírico de la neumonía hospitalaria.
  - El tratamiento empírico incorrecto causa mayor índice de mortalidad.
  - Cuando se identifica el microorganismo causal se debe modificar el tratamiento de amplio espectro.
  - Si ocurre mejoría clínica, por lo general, es evidente de las 48 a las 72 h del inicio de la antibioticoterapia.
- No es raro que fracase el tratamiento en la neumonía asociada al respirador, en especial cuando participan microorganismos resistentes a múltiples fármacos; *Sthapylococcus aureus* resistente a meticilina y *P. aeruginosa* tienen un mayor índice de fracasos terapéuticos.

CUADRO 132-2 Antibioticoterapia empírica para la neumonía hospitalaria

Pacientes sin factores de riesgo para padecer neumonía por microorganismos resistentes a múltiples fármacos

Ceftriaxona (2 g IV c/24 h) o cefotaxima (2 g IV c/6 a 8 h) ***o***

Moxifloxacina (400 mg IV c/24 h), ciprofloxacina (400 mg IV c/8 h) o levofloxacina (750 mg IV c/24 h) ***o***

Ampicilina/sulbactam (3 g IV c/6 h) ***o***

Ertapenem (1 g IV c/24 h)

Pacientes con factores de riesgo para padecer neumonía por microorganismos resistentes a múltiples fármacos

1. Un β lactámico:

   Ceftazidima (2 g IV c/8 h) o cefepima (2 g IV c/8-12 h) ***o***

   Piperacilina/tazobactam (4.5 g IV c/6 h) ***o***

   Imipenem (500 mg IV c/6 h o 1 g IV c/8 h), o meropenem (1 g IV c/8 h)

   más

2. Un segundo fármaco contra bacterias gramnegativas

   Gentamicina o tobramicina (7 mg/kg IV c/24 h) o amikacina (20 mg/kg IV c/24 h) ***o***

   Ciprofloxacina (400 mg IV c/8 h) o levofloxacina (750 mg IV c/24 h)

   más

3. Un fármaco contra bacterias grampositivas:

   Linezolida (600 mg IV c/12 h) ***o***

   Vancomicina (15 mg/kg, c/12 h al inicio con dosis ajustadas)

- Algunas complicaciones de la neumonía asociada al respirador son uso prolongado del respirador, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos y neumonía necrosante con hemorragia pulmonar o bronquiectasias. Además, esta neumonía tiene un mayor índice de mortalidad.
- En el cuadro 132-3 se enumeran las estrategias eficaces para prevenir la neumonía asociada al respirador.

NEUMONÍA HOSPITALARIA

Este tipo de neumonía se ha estudiado menos que la neumonía asociada al respirador y casi siempre es producida por microorganismos patógenos que no son resistentes a múltiples fármacos. Quizá también son más frecuentes los anaerobios, puesto que el riesgo de broncoaspiración de volumen grande es mayor en los pacientes que no están intubados.

BRONQUIECTASIAS

Etiología y epidemiología

Las bronquiectasias son una dilatación irreversible de las vías respiratorias que incluye al pulmón de manera focal (debido a obstrucción) o difusa (por un proceso sistémico o infeccioso). Las bronquiectasias se pueden originar por causas infecciosas o no infecciosas.

- La epidemiología varía ampliamente con la etiología subyacente; en general la incidencia de bronquiectasias aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en varones.
- Veinticinco a 50% de pacientes con bronquiectasias tiene enfermedad idiopática.

Patogenia

El mecanismo más ampliamente citado de las bronquiectasias infecciosas es la “hipótesis del ciclo vicioso”, en el que la susceptibilidad a la infección y la pobre depuración mucociliar da como resul-

CUADRO 132-3 Mecanismos patógenos y estrategias preventivas correspondientes para la neumonía asociada al respirador

Mecanismo patógeno	Estrategia preventiva
Colonización bucofaríngea con bacterias patógenas	
Eliminación de flora normal	Evitar antibióticos por mucho tiempo
Aspiración bucofaríngea de un gran volumen durante la intubación	Regímenes cortos de antibióticos profilácticos para pacientes comatosos[a]
Reflujo gastroesofágico	Alimentación intestinal pospilórica;[b] evitar los residuos gástricos altos, procinéticos
Reproducción bacteriana excesiva en el estómago	Evitación de fármacos profilácticos que aumentan el pH gástrico;[b] descontaminación selectiva del aparato digestivo con antibióticos no absorbibles
Infección cruzada de otros pacientes colonizados	Lavarse las manos, en especial frotándolas con alcohol; educación intensiva sobre el control de las infecciones;[a] aislamiento; limpieza correcta del equipo reusable
Aspiración de un volumen grande	Intubación endotraqueal; técnica de intubación en secuencia rápida; evitar la sedación; descomprimir la obstrucción de intestino delgado
Microaspiración alrededor de la sonda endotraqueal	
Intubación endotraqueal	Ventilación sin penetración corporal[a]
Respiración artificial prolongada	Despertar todos los días de la sedación,[a] protocolos para la desconexión gradual[a]
Deglución anormal	Traqueostomía percutánea temprana[a]
Acumulación de secreciones por arriba de la sonda endotraqueal	Elevar la cabecera de la cama;[a] aspiración continua de las secreciones subglóticas con una sonda endotraqueal especializada;[a] evitar la reintubación; reducir al mínimo la sedación y el traslado del paciente
Defensas de las vías respiratorias inferiores deficientes	Control estricto de la glucemia;[b] reducir el umbral de la hemoglobina para administrar transfusiones

[a] Estrategias cuya eficacia se ha comprobado cuando menos en un estudio comparativo con asignación al azar.
[b] Estrategias sin estudios con asignación al azar o cuyos resultados son contradictorios.

tado la colonización microbiana del árbol bronquial. Los mecanismos propuestos para bronquiectasias no infecciosas incluyen reacciones mediadas de manera inmunitaria que dañan la pared bronquial y la distorsión del parénquima como resultado de la fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis posradiación o fibrosis pulmonar idiopática).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con frecuencia tienen tos productiva persistente con la producción constante de esputo espeso y persistente.

- La exploración física por lo general revela crepitaciones y sibilancias a la auscultación pulmonar y de manera ocasional hipocratismo digital.
- Las exacerbaciones agudas se asocian con producción aumentada de esputo purulento.

Diagnóstico

El diagnóstico de bronquiectasias se basa en la presentación clínica con datos radiológicos consistentes, como "rieles de tranvía" en paralelo, el "signo del anillo de sello" (un área transversal de las vías respiratorias con un diámetro de al menos 1.5 veces el de los vasos adyacentes), falta de reducción bronquial, engrosamiento de la pared bronquial o quistes que surgen de la pared bronquial.

TRATAMIENTO BRONQUIECTASIAS

El tratamiento de las bronquiectasias infecciosas está dirigido al control de la infección activa y a la mejoría en la eliminación de las secreciones y la higiene bronquial.

- El tratamiento para las exacerbaciones agudas es de siete a 10 días con antibióticos, dirigido al patógeno causal o sospechado; con frecuencia se aislan *H. Influenzae* y *P. aeroginosa*.
- Para mejorar la eliminación de las secreciones, se pueden hidratar y administrar mucolíticos, utilizar la atomización de broncodilatadores y agentes hiperosmolares (p. ej., solución salina hipertónica) y la fisioterapia de tórax.
- Para pacientes con más de tres recurrencias al año, se ha propuesto el tratamiento antibiótico supresor para disminuir la carga microbiana y reducir la frecuencia de las exacerbaciones.
- En casos particulares, se debe considerar la cirugía (incluyendo el trasplante de pulmón).

ABSCESOS PULMONARES

Microbiología

Los abscesos pulmonares (mitosis y cavitación del pulmón después de una infección microbiana) pueden clasificarse como primarias (casi 80% de los casos) o secundarias; también pueden clasificarse como agudas (menos de cuatro a seis semanas de duración) o crónicas (alrededor de 40% de los casos).

- Los abscesos pulmonares primarios por lo general se originan de la broncoaspiración en ausencia de enfermedades pulmonares o sistémicas subyacentes y a menudo son polimicrobianas (principalmente por microorganismos anaerobios y estreptococos microaerófilos) y ocurren de manera preferencial en segmentos en declive del pulmón derecho.
- Los abscesos pulmonares secundarios se originan en el contexto de enfermedades subyacentes (p. ej., enfermedad postobstructiva, enfermedades por inmunodepresión) y pueden deberse a varios microorganismos diferentes, entre los cuales los más comunes incluyen *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos.

Manifestaciones clínicas

La presentación inicial del absceso pulmonar puede ser similar a la de la neumonía. Los abscesos pulmonares por anaerobios pueden tener una evolución más crónica y más lenta, con diaforesis nocturna, fatiga y anemia; además, los pacientes pueden tener esputo con cambios de coloración, con mal sabor y de olor fétido. Los pacientes con abscesos pulmonares por microorganismos anaerobios (p. ej., *S. aureus*) pueden manifestarse con una evolución más fulminante que se caracteriza por fiebre elevada y progresión rápida.

Diagnóstico

El estudio radiográfico preferido es la CT de tórax porque delimita con precisión la lesión.

- No es claro si los métodos diagnósticos con penetración corporal (p. ej., aspiración transtraqueal) son útiles para identificar al agente causal en un absceso pulmonar primario.
- Los cultivos de esputo y de sangre, los estudios serológicos en busca de patógenos oportunistas y, si son necesarios, los métodos con mayor penetración corporal para la obtención de muestras (p. ej., lavado broncoalveolar, aspiración percutánea guiada por CT) son métodos recomendados para los abscesos pulmonares secundarios o cuando fracasa el tratamiento empírico.

TRATAMIENTO ABSCESO PULMONAR

El tratamiento depende de la causa, ya sea supuesta o establecida.

- Para el absceso pulmonar primario, los regímenes recomendados incluyen clindamicina (600 mg IV c/8 h) o una combinación de betalactámico/inhibidor de betalactamasa administrada IV. Cuando ocurre mejoría clínica, se puede cambiar a un régimen oral (clindamicina, 300 mg VO c/6 h o amoxicilina/clavulanato).
- En el absceso pulmonar secundario, el espectro de los antibióticos debe dirigirse al patógeno identificado.
- Se recomienda la continuación del tratamiento por vía oral hasta que los estudios de imagen muestran que el absceso pulmonar ha desaparecido o ha presentado regresión a una cicatriz pequeña.
- Los pacientes que continúan con fiebre por siete o más días después del inicio de la antibioticoterapia y en quienes los estudios diagnósticos adicionales no identificaron un patógeno susceptible de tratamiento pueden requerir resección quirúrgica o drenaje percutáneo del absceso.



Para una revisión más detallada, véase Mandell LA, Wunderink R: Neumonía, cap. 153, p. 803; y Baron RM, Baron Barshak M: Bronquiectasias y absceso pulmonar, cap. 154, p. 813; and Baron RM, Baron Barshak M: Bronquiectasias, cap. 312, p. 1694, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

133 Tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda

DEFINICIÓN Y EVOLUCIÓN NATURAL

El término tromboembolia venosa comprende la trombosis venosa profunda (DVT) y la tromboembolia pulmonar (PE). La DVT es secundaria a la formación de coágulos sanguíneos en las venas grandes, casi siempre en las extremidades inferiores. La PE es secundaria a tromboembolias venosas profundas que se separan y viajan hasta la circulación arterial pulmonar. Los trombos aislados de la vena de la pantorrilla, tienen mucho menor riesgo de PE. Aunque la DVT típicamente se relaciona con la formación de trombos en las extremidades inferiores, en la pelvis o en ambos sitios, los catéteres venosos a permanencia, marcapasos y desfibriladores cardiacos internos han incrementado la ocurrencia de DVT de las extremidades superiores. En ausencia de una tromboembolia pulmonar, la complicación principal de la trombosis venosa profunda es el síndrome posflebítico, que causa edema crónico de las extremidades inferiores y malestar por la lesión de las válvulas venosas de la extremidad afectada. En su forma más grave, el síndrome posflebítico ocasiona ulceración de la piel. La tromboembolia pulmonar por lo general es letal por insuficiencia ventricular derecha progresiva. Otra complicación a largo plazo de la PE es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Algunos factores de riesgo genéticos, incluyen el factor V de Leiden y la mutación G20210A de la protrombina, pero éstos causan una menor parte de las tromboembolias venosas. Las enferme-

dades que aumentan el riesgo de padecer tromboembolias venosas son el cáncer y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Asimismo, se han identificado diversos factores de riesgo como la inmovilización durante los viajes prolongados, el cáncer, la obesidad, el tabaquismo, las cirugías, los traumatismos, el embarazo, los anticonceptivos orales y la sustitución hormonal posmenopáusica.

La embolia pulmonar masiva con trombosis afecta al menos 50% de la vasculatura pulmonar y a menudo se manifiesta con disnea, síncope, hipotensión y cianosis. La embolia pulmonar submasiva incluye disfunción del ventrículo derecho en pacientes con presión arterial sistémica normal. La embolia pulmonar de bajo riesgo, que incluye función normal del ventrículo derecho y presión arterial sistémica normal tiene un pronóstico excelente.

VALORACIÓN CLÍNICA

Antecedentes

Por lo general la trombosis venosa profunda se acompaña de dolor progresivo en la pantorrilla. En el caso de la tromboembolia pulmonar, el síntoma principal es la disnea. El dolor torácico, la tos o la hemoptisis, indican infarto pulmonar con irritación pleural. Cuando la tromboembolia pulmonar es masiva genera síncope.

Exploración física

En la tromboembolia pulmonar con frecuencia se observa taquipnea y taquicardia. Algunas veces se acompaña de febrícula, dilatación de las venas del cuello y P_2 intenso en la exploración cardiaca. La presencia de hipotensión y cianosis sugiere tromboembolia pulmonar masiva. En el caso de la DVT muchas veces la exploración física sólo revela hipersensibilidad en la pantorrilla, pero en los casos masivos se observa edema pronunciado del muslo e hipersensibilidad inguinal.

Pruebas de laboratorio

La concentración normal del dímero D (<500 μg/mL por medio de enzimoinmunoanálisis de adsorción) descarta, en esencia, la posibilidad de tromboembolia pulmonar en pacientes con probabilidad baja a moderada de PE, aunque muchos pacientes hospitalizados muestran una concentración alta del dímero D por otras enfermedades. Aunque la PE se acompaña a menudo de hipoxemia y un mayor gradiente alveoloarterial de oxígeno, rara vez se utilizan los gases en sangre arterial para su diagnóstico. En la embolia pulmonar puede observarse incremento en las concentraciones séricas de troponina (una proteína cardiaca que se une a ácidos grasos) y de péptido natriurético encefálico. Con poca frecuencia, el electrocardiograma muestra S1Q3T3 en la tromboembolia pulmonar.

Estudios de imagen

La ecografía venosa permite detectar trombosis en las venas profundas al demostrar una compresión venosa reducida. En los pacientes con una ecografía venosa no concluyente se puede recurrir a la CT o a la MRI en busca de trombosis venosas profundas. Cerca de la mitad de pacientes con tromboembolia pulmonar no tienen evidencia por imagen de trombosis venosa profunda.

En la PE la radiografía de tórax a menudo es normal. Sin embargo, con cierta frecuencia se observa oligohemia focal y densidades periféricas con forma de cuña. La CT de tórax con medio de contraste IV se ha convertido en el estudio principal de imágenes para diagnosticar tromboembolias pulmonares. La gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión se utiliza sobre todo en individuos que no toleran el medio de contraste IV. La ecografía transtorácica es de gran utilidad para valorar la hipocinesia del ventrículo derecho con tromboembolias pulmonares moderadas a grandes, pero en general no ayuda a diagnosticar PE. La ecocardiografía transesofágica se puede utilizar para identificar grandes tromboembolias pulmonares centrales cuando no es apropiada la CT de tórax con medio de contraste intravenoso (p. ej., en insuficiencia renal o alergia grave al medio de contraste). Con el advenimiento de la CT de tórax con medio de contraste para el diagnóstico de PE, rara vez se realiza ya una angiografía pulmonar.

Estrategia diagnóstica integrada

Se necesita una estrategia diagnóstica integrada en la que exista la sospecha clínica de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. En los individuos con muy pocas probabilidades clínicas

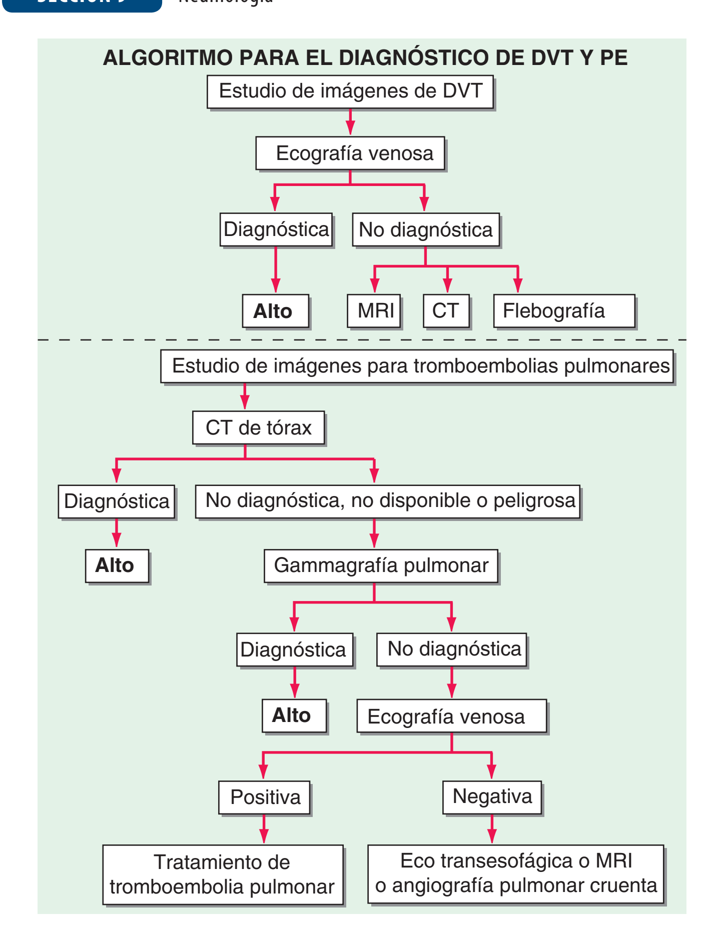


FIGURA 133-1 Estudios de imágenes útiles para el diagnóstico de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Eco, ecocardiografía.

de padecer DVT o con una probabilidad clínica reducida o moderada de padecer PE, se puede utilizar la concentración de dímero D para establecer si se necesitan más estudios de imágenes. En la figura 133-1 se muestra un algoritmo de los estudios de imágenes para la DVT y la PE. El diagnóstico diferencial de la primera comprende un quiste de Baker roto y celulitis. El diagnóstico diferencial de la segunda es más amplio y comprende neumonía, infarto agudo del miocardio y disección aórtica.

TRATAMIENTO TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y TROMBOEMBOLIA PULMONAR

ANTICOAGULACIÓN Los anticoagulantes no disuelven de manera directa los coágulos existentes en la trombosis venosa profunda ni en la tromboembolia pulmonar, pero limitan la formación ulterior de trombos y permiten que ocurra fibrinólisis. Pueden utilizarse tres métodos generales para la anticoagulación en casos de DVT y PE: 1) tratamiento parenteral con transición a warfarina; 2) tratamiento parenteral con transición a anticoagulantes orales como dabigatrán o edoxaban; o 3) anticoagulación oral con rivaroxaban o apixaban sin anticoagulantes parenterales.

En forma tradicional, se ha utilizado heparina no fraccionada con la meta de alcanzar un tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) de 60 a 80 s. La heparina no fraccionada se

administra en forma de bolo de 80 U/kg seguida de infusión continua de unas 18 U/kg por hora. Por lo general es necesario ajustar con frecuencia la dosis hasta lograr y mantener un aPTT terapéutico. Este tratamiento pede causar trombocitopenia, pero su ventaja principal sigue siendo la semivida corta de la heparina no fraccionada.

Otras opciones en lugar de la heparina no fraccionada para lograr una anticoagulación inmediata son las heparinas de bajo peso molecular como enoxaparina y dalteparina. No es necesario vigilar el tratamiento por medio de análisis, pero las dosis se ajustan en caso de insuficiencia renal u obesidad. Otra alternativa parenteral en lugar de la heparina no fraccionada es el fondaparinux, pentasacárido que no requiere vigilancia de laboratorio, pero sí se debe ajustar por peso corporal y en caso de insuficiencia renal. En pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, se utilizan inhibidores directos de la trombina (p.ej., argatroban, lepirudina o bivalirudina).

Después de iniciar el tratamiento con algún fármaco parenteral se administra warfarina como anticoagulante oral de largo plazo. La warfarina se inicia poco después de haber administrado el fármaco parenteral; sin embargo, la anticoagulación terapéutica con warfarina se logra en cinco días. La dosis de warfarina se ajusta hasta lograr un índice internacional normalizado (INR) terapéutico del tiempo de protrombina, que suele ser de 2.0 a 3.0. Los pacientes presentan variaciones amplias en las dosis necesarias de warfarina a causa de defectos genéticos, dieta y uso de otros fármacos; la dosificación a menudo inicia con 5 mg/día con ajuste de la dosis con base en el INR.

Los anticoagulantes orales novedosos, lo que incluye rivaroxaban, apixaban y dabigatrán tienen la ventaja de regímenes de dosis fija, anticoagulación eficaz de inicio rápido, no hay necesidad de vigilancia por laboratorio y tienen menos interacciones farmacológicas y dietéticas. Sin embargo, la anticoagulación con estos inhibidores de trombina y de factor Xa no se corrigen con rapidez (con excepción de dabigatrán, que en un estudio se demostró que puede ser antagonizado con idarucizumab [Pollack C *et al*., N Engl J Med 2015;373:511-520]).

El principal efecto secundario del tratamiento anticoagulante es la hemorragia. En el caso de una hemorragia abundante durante el tratamiento con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, se administra protamina para invertir la anticoagulación. La hemorragia abundante en un paciente que está recibiendo warfarina se trata con concentrado de complejo de protrombina; las hemorragias más leves o el INR muy prolongado se corrigen con vitamina K. Es importante evitar la warfarina en las embarazadas.

El tratamiento anticoagulante en la DVT o en la PE inicial se prolonga cuando menos durante tres a seis meses. Los pacientes con alguno de estos padecimientos en situaciones de traumatismo, cirugía o hiperestrogenismo, tienen una tasa baja de recurrencia después de tres a seis meses de anticoagulación. Sin embargo, la tasa de recurrencia es alta en pacientes con cáncer o con DVT o PE no provocada e idiopática, y se debe considerar anticoagulación prolongada. Si la DVT y la PE recurren, el anticoagulante se debe prolongar durante toda la vida.

OTROS MÉTODOS TERAPÉUTICOS

Si bien la anticoagulación constituye el principal tratamiento de las tromboembolias venosas se puede recurrir a otros métodos terapéuticos, basados en la estratificación de riesgos (**fig. 133-2**). Cuando la trombosis recurre a pesar de anticoagulación adecuada o si la hemorragia activa evita la anticoagulación, se puede colocar un filtro en la vena cava inferior. En caso de tromboembolias pulmonares que ocasionan insuficiencia cardiaca derecha, se pueden administrar fibrinolíticos (a menudo con activador del plasminógeno hístico), pero el riesgo hemorrágico es considerable. En estos casos también se debe contemplar la posibilidad de realizar una embolectomía quirúrgica o con catéter. La trombólisis en dosis bajas, directa a través de catéter, puede utilizarse para pacientes con DVT extensa femoral, iliofemoral o de las extremidades superiores.

En pacientes con PE que desarrollan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, puede realizarse intervención quirúrgica (tromboendarterectomía pulmonar).

Para reducir la gravedad del síndrome postrombótico, pueden utilizarse medias de compresión graduada hasta debajo de las rodillas en los dos años siguientes a un cuadro de DVT.

La prevención de DVT y PE en pacientes hospitalizados a menudo se realiza con dosis bajas de heparina no fraccionada o LMWH. Después de cirugía de cáncer o cirugía de sustitución de cadera o rodilla, suele administrarse profilaxia farmacológica por al menos cuatro semanas.

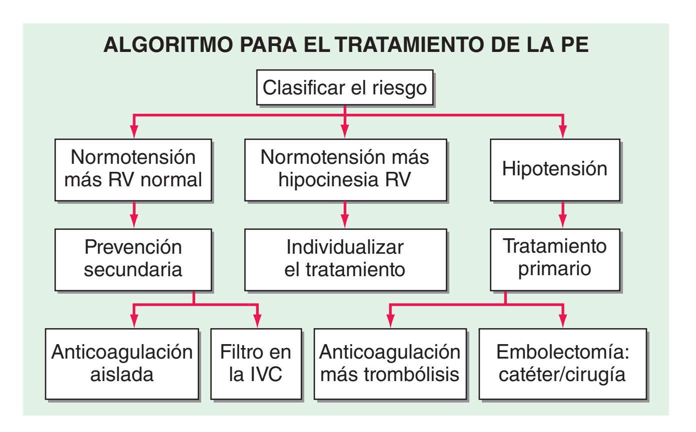
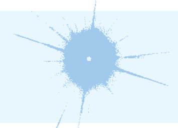


FIGURA 133-2 Tratamiento inmediato de la tromboembolia pulmonar; ***Abreviaturas:*** IVC, vena cava inferior; RV, ventrículo derecho.



Para una revisión más detallada, véase Goldhaber SZ: Trombosis venosa profunda o Tromboembolia pulmonar, cap. 300, p. 1631, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

134 Neumopatía intersticial

Las neumopatías intersticiales forman un grupo de más de 200 enfermedades caracterizadas por anormalidades parenquimatosas difusas. Se clasifican en dos grupos principales: 1) neumopatías con predominio de inflamación y fibrosis y 2) neumopatías con predominio de una reacción granulomatosa en las áreas intersticiales o vasculares (cuadro 134-1). Las neumopatías intersticiales no son malignas ni contagiosas y suelen ser crónicas. Su diagnóstico diferencial comprende infecciones (p. ej., micobacterias atípicas, hongos) y cáncer (p. ej., carcinoma broncoalveolar, carcinomatosis linfangítica). Una de las neumopatías intersticiales con reacción granulomatosa más frecuente es la sarcoidosis y se describe en el capítulo 166. Muchas neumopatías intersticiales son de causa desconocida, pero se sabe que algunas son provocadas por exposiciones ambientales, por ejemplo, al asbesto, la radioterapia y los polvos orgánicos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Neumopatía intersticial

Anamnesis: Los síntomas principales de los individuos con una neumopatía intersticial son disnea y tos no productiva. El inicio y la duración de los síntomas ayudan al diagnóstico

CUADRO 134-1 Categorías principales de neumopatía inflamatoria alveolar e intersticial

Respuesta pulmonar: alveolitis, inflamación intersticial y fibrosis	
Causa conocida	
Asbesto	Radiaciones
Vapores, gases	Neumonía por aspiración
Fármacos (antibióticos, amiodarona, oro) y medicamentos utilizados en la quimioterapia	Residual del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
Relacionadas con el tabaquismo Neumonía intersticial descamativa Bronquiolitis respiratoria asociada con neumopatía intersticial Granulomatosis de células de Langerhans (granulomatosis eosinófila del pulmón)	
Causa desconocida	
Neumonías intersticiales idiopáticas	Proteinosis pulmonar alveolar
Fibrosis pulmonar idiopática (por lo general neumonía intersticial)	Trastornos linfocíticos infiltrantes (neumonitis intersticial linfocítica de las enfermedades del tejido conjuntivo)
	Neumonías eosinófilas
Neumonía intersticial aguda (lesión alveolar difusa)	Linfangioleiomiomatosis Amiloidosis
Neumonía organizativa criptógena (bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa) Neumonía intersticial inespecífica	Enfermedades hereditarias Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak
Enfermedades del tejido conjuntivo Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerosis generalizada, síndrome de Sjögren, polimiositis-dermatomiositis	Enfermedades gastrointestinales o hepáticas (enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, colitis ulcerosa) Enfermedad de injerto contra huésped (trasplante de médula ósea, trasplante de órgano sólido)
Síndromes de hemorragia pulmonar Síndrome de Goodpasture, hemosiderosis pulmonar idiopática, capilaritis pulmonar aislada	

(*continúa*)

CUADRO 134-1 Categorías principales de neumopatía inflamatoria alveolar e intersticial (*Continuación*)

Respuesta pulmonar: granulomatosa	
Causa conocida	
Neumonitis por hipersensibilidad (polvos orgánicos)	Polvos inorgánicos: berilio, sílice
Causa desconocida	
Sarcoidosis	Granulomatosis broncocéntrica
Vasculitis granulomatosas	Granulomatosis linfomatoide
Granulomatosis con poliangeítis (de Wegener), granulomatosis alérgica de Churg-Strauss	

diferencial. La mayor parte de las neumopatías intersticiales se acompaña de síntomas crónicos (durante varios meses o años), incluida la fibrosis pulmonar idiopática, la neumoconiosis y la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (o granuloma eosinófilo). Muchas neumopatías intersticiales se acompañan de síntomas subagudos (durante semanas o meses), en especial la sarcoidosis, las neumopatías intersticiales medicamentosas, la neumonitis organizativa criptógena [(COP), también conocida como bronquilitis obliterante con neumonía organizativa (BOOP)] y los síndromes de hemorragia alveolar. Los cuadros agudos son muy poco frecuentes, pero se observan de manera típica en casos de neumonía intersticial aguda, y también pueden ocurrir en neumonía eosinófila y neumonitis por hipersensibilidad (HS). La disnea repentina indica la presencia de un neumotórax, que acompaña al granuloma eosinófilo y a la esclerosis tuberosa o la linfangioleiomiomatosis (LAM). El cansancio y la pérdida de peso son frecuentes en todas las neumopatías intersticiales. Los cuadros episódicos también son poco comunes y predominan en la neumonía eosinófila, la neumonitis por hipersensibilidad, hemorragia pulmonar, síndrome de Churg-Strauss y la COP.

La edad en que se manifiesta también ayuda al diagnóstico diferencial. La fibrosis pulmonar idiopática se manifiesta después de los 60 años, mientras que la neumopatía intersticial por sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, LAM y conjuntivopatías se manifiesta entre los 20 y 40 años. La LAM es exclusiva de mujeres, mientras que la neumopatía intersticial de la artritis reumatoide se manifiesta más a menudo en varones. El tabaquismo es un factor de riesgo para varios tipos de ILD, lo que incluye IPF, PLCH, síndrome de Goodpasture, proteinosis alveolar pulmonar (PAP) y bronquiolitis respiratoria/neumonía intersticial descamativa. Ciertas exposiciones laborales constituyen factores de riesgo importantes para diversos tipos de neumonitis por hipersensibilidad y neumoconiosis. También es importante investigar el tratamiento médico con radioterapia y fármacos.

Exploración física: en las neumopatías intersticiales inflamatorias a menudo se observa taquipnea y estertores al final de la inspiración, pero son menos frecuentes en las neumopatías granulomatosas. En algunos pacientes con neumopatía intersticial avanzada se observan dedos en palillo de tambor.

Estudios de laboratorio: en algunos individuos con fibrosis pulmonar idiopática sin trastornos del tejido conjuntivo, se observa una concentración reducida de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide. La presencia de ciertos anticuerpos séricos confirma la exposición a determinados antígenos en la neumonitis por hipersensibilidad, pero no constituye una prueba de la causa. Los anticuerpos contra GM-CSF son diagnósticos de PAP adquirida.

Imágenes de tórax: La radiografía de tórax no suele proporcionar un diagnóstico específico, pero a menudo despierta la posibilidad de una neumopatía intersticial al revelar un patrón reticular bibasilar. En diversas neumopatías intersticiales como histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica y silicosis, se observan opacidades nodulares en la zona superior de los pulmones. La CT de tórax con alta resolución ofrece una mayor sensibilidad para identificar de manera oportuna una neumopatía

intersticial y en ocasiones es lo suficientemente específica como para establecer el diagnóstico, por ejemplo, de fibrosis pulmonar idiopática, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y asbestosis. La presencia de imágenes en panales de abeja indica fibrosis avanzada.

Pruebas de función pulmonar: valoran el grado de afectación del pulmón en pacientes con neumopatías intersticiales. La mayoría de estas enfermedades produce un defecto restrictivo de la ventilación con disminución de la capacidad pulmonar total. El volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) con frecuencia se encuentran disminuidos, pero la razón FEV_1/FVC por lo general se encuentra normal o aumentada. Comúnmente se observa disminución en la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DL_{CO}). Las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar y la prueba de marcha durante 6 min pueden ser de utilidad para detectar hipoxemia inducida por el esfuerzo, vigilar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Examen hístico y celular: A menudo se necesita una biopsia pulmonar para establecer un diagnóstico específico y valorar la actividad de la enfermedad. En algunas neumopatías intersticiales, la broncoscopia con biopsia transbronquial es diagnóstica; por ejemplo, en la sarcoidosis y la neumonía eosinófila. Además, la broncoscopia es útil para excluir infecciones crónicas o carcinomatosis linfangítica. Sin embargo, para establecer un diagnóstico específico, con frecuencia se necesita una muestra más extensa de tejido, que se obtiene a través de una biopsia de pulmón abierto por medio de una cirugía torácica con video. Dos contraindicaciones relativas para obtener una biopsia pulmonar son las enfermedades difusas terminales, como la presencia de imágenes en panales de abeja diseminados, y otros riesgos quirúrgicos mayores.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

Cuando es posible establecer la causa (p. ej., actinomicetos termófilos en la neumonitis por hipersensibilidad) es necesario detener la exposición. La respuesta al tratamiento de las diversas neumopatías intersticiales es tan variable que resulta muy importante identificar las causas que se pueden corregir. Los glucocorticoides son eficaces en las neumonías eosinófilas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la neumonitis por hipersensibilidad o por radiaciones y la neumopatía intersticial por medicamentos. Por lo general se administra prednisona en dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg/día por cuatro a 12 semanas, y después se reduce en forma gradual. Por otro lado, los glucocorticoides carecen de efectos beneficiosos en la fibrosis pulmonar idiopática. Es indispensable que el paciente deje de fumar, sobre todo si se trata de una neumopatía intersticial por tabaquismo como la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y la bronquiolitis respiratoria.

Una de las medidas terapéuticas complementarias es administrar oxígeno a los individuos con hipoxemia considerable (Pa_{O_2} <55 mmHg durante el reposo, durante el ejercicio o en ambas condiciones). Asimismo, es útil la rehabilitación pulmonar. En pacientes jóvenes con neumopatía intersticial terminal se considera la posibilidad de trasplante de pulmón.

ALGUNAS NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

Fibrosis pulmonar idiopática

Esta enfermedad se conoce también como neumonía intersticial ordinaria y constituye la neumonía intersticial idiopática más frecuente. Un factor de riesgo es el tabaquismo. Los síntomas respiratorios más frecuentes son disnea de esfuerzo y tos no productiva. La exploración física revela crepitaciones durante la inspiración en las bases pulmonares. En algunos casos se acompaña de dedos en palillo de tambor. La CT de tórax de alta resolución revela opacidades reticulares subpleurales, sobre todo en los campos pulmonares inferiores, donde se observan imágenes en panal de abeja en los casos avanzados. Casi siempre se necesita una biopsia pulmonar quirúrgica para confirmar el diagnóstico, aunque los pacientes con patrones clásicos de UIP en la CT no la requieren. Algunos individuos muestran exacerbaciones agudas que se caracterizan por deterioro clínico acelerado en un lapso de días o semanas. La IPF responde mal a los tratamientos farmacológicos disponibles, aunque estudios recientes han sugerido beneficios del tratamiento con pirfenidona y nintedanib.

Neumopatía intersticial inespecífica

Este padecimiento es un patrón histológico que puede observarse en enfermedades de tejido conjuntivo, neumonitis intersticial inducida por fármacos y en neumonitis por hipersensibilidad crónica. La neumopatía intersticial inespecífica es un proceso restrictivo subagudo con presentación similar a la fibrosis pulmonar idiopática. La CT de alta resolución muestra opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, y no son comunes las imágenes en panal de abeja. A diferencia de la fibrosis pulmonar idiopática, los pacientes con neumonía intersticial inespecífica, tienen un buen pronóstico y en general responden bien al tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

Neumopatía intersticial y trastornos del tejido conjuntivo

En ocasiones, las manifestaciones pulmonares preceden a las manifestaciones generalizadas de un trastorno del tejido conjuntivo. En los pacientes con una enfermedad del tejido conjuntivo es importante descartar la posibilidad de una lesión pulmonar directa, complicaciones terapéuticas (p. ej., infecciones oportunistas), debilidad de los músculos respiratorios, disfunción esofágica y algún cáncer, como factores que contribuyan a las anormalidades del parénquima pulmonar.

La esclerosis generalizada progresiva (esclerodermia) por lo general comprende una neumopatía intersticial y una vasculopatía pulmonar. La lesión pulmonar tiende a ser muy resistente al tratamiento existente.

Además de fibrosis pulmonar (ILD), la artritis reumatoide comprende una gran variedad de complicaciones pulmonares, como derrames pleurales, nódulos pulmonares y vasculitis pulmonar. La neumopatía intersticial en los pacientes con artritis reumatoide es más frecuente en varones.

El lupus eritematoso sistémico también abarca una serie de complicaciones pulmonares como derrames pleurales, vasculopatía pulmonar, hemorragia pulmonar y bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. No suele observarse una neumopatía intersticial progresiva y crónica.

Con excepción de la esclerosis sistémica progresiva, las colagenopatías relacionadas con ILD típicamente se tratan con glucocorticoides sistémicos, a menudo en combinación con fármacos inmunodepresores.

Neumonía organizativa criptógena

Cuando se observa un patrón patológico de BOOP, sin ningún otro trastorno pulmonar primario, se utiliza el término *neumonía organizativa criptógena*. Esta enfermedad puede manifestarse como un cuadro gripal. A menudo se acompaña de opacidades pulmonares recurrentes y migratorias. El tratamiento con glucocorticoides suele ser eficaz.

Neumonía intersticial descamativa y bronquiolitis respiratoria asociada a neumopatía intersticial

La neumopatía intersticial descamativa incluye la acumulación importante de macrófagos en los espacios intraalveolares con fibrosis mínima. Ésta se observa casi exclusivamente en fumadores y mejora al suspender el tabaquismo. La bronquiolitis respiratoria asociada con neumopatía intersticial es un subgrupo de la neumonía intersticial descamativa que incluye el engrosamiento de la pared bronquial, opacidades en vidrio esmerilado y el atrapamiento de aire en la CT de alta resolución; también mejora en la mayoría de los pacientes después de dejar de fumar.

Proteinosis alveolar pulmonar

Es una neumopatía difusa poco frecuente, que consiste en la acumulación de material lipoproteináceo en los espacios aéreos distales en lugar de constituir una neumopatía intersticial clásica. Predomina en varones y por lo general se manifiesta en forma gradual con disnea, fatiga, pérdida de peso, tos y febrícula. En algunos casos el lavado del pulmón completo es de utilidad.

Infiltrados pulmonares con eosinofilia

Varias enfermedades se caracterizan por la presencia de infiltrados pulmonares y eosinofilia en sangre periférica. La neumonía eosinófila aguda incluye fiebre e infiltrados pulmonares difusos con hipoxemia pronunciada.

Dentro del diagnóstico diferencial se debe descartar la posibilidad de neumonía eosinófila crónica y otras neumopatías intersticiales. Comprende fiebre de bajo grado, tos y pérdida de peso; la radiografía de tórax se caracteriza por la presencia de infiltrados periféricos. Las neumonías eosinófilas tienden a responder con rapidez a los glucocorticoides. El síndrome de Churg-Strauss, también conocido como granulomatosis eosinofílica con poliangitis, ocurre en individuos asmáticos e incluye vasculitis eosinófila con afección de múltiples aparatos y sistemas. Las infecciones parasitarias pueden ocasionar síndrome de Löffler que incluye infiltrados pulmonares migratorios y síntomas clínicos que ceden en forma espontánea y eosinofilia tropical. Múltiples fármacos pueden causar eosinofilia pulmonar.

Síndromes hemorrágicos alveolares

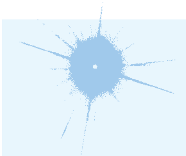
Diversas enfermedades causan hemorragia alveolar difusa, como los síndromes vasculíticos generalizados [p. ej., granulomatosis con poliangeítis (de Wegener)], las enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico) y el síndrome de Goodpasture. Aunque por lo general es aguda, los episodios recurrentes generan fibrosis pulmonar. Al inicio, la hemoptisis puede no ocurrir en un tercio de los casos. La radiografía de tórax revela opacidades alveolares difusas o en forma de placas. Algunas veces la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono aumenta. Por lo general se necesitan dosis mayores de metilprednisolona IV, que se reducen de manera gradual. En el síndrome de Goodpasture, la plasmaféresis es eficaz.

Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans

Esta enfermedad es una neumopatía difusa por tabaquismo que aparece en varones de 20 a 40 años de edad. Se acompaña de tos, disnea, dolor torácico, pérdida de peso y fiebre. En 25% de los casos causa neumotórax. La CT de alta resolución revela opacidades nodulares que predominan en las zonas superiores y quistes de paredes delgadas, que son prácticamente diagnósticos. La principal acción terapéutica es suspender el tabaquismo.

Neumonitis por hipersensibilidad

Esta enfermedad en una neumopatía inflamatoria provocada por la inhalación repetida de una sustancia orgánica en una persona predispuesta. Numerosas sustancias orgánicas han sido implicadas. El cuadro clínico puede ser agudo con tos, fiebre, malestar y disnea en las primeras seis a ocho h después de la exposición; subagudo con tos y disnea que empeoran en forma gradual a lo largo de varias semanas, y crónica, de manera similar a la fibrosis pulmonar idiopática. Se pueden cuantificar las precipitinas séricas como indicador de la exposición ambiental. Si bien la presencia de cierta precipitina sérica ayuda a sospechar de una causa específica, no es diagnóstica puesto que muchos individuos expuestos sin neumonitis por hipersensibilidad también poseen estas precipitinas; también puede haber resultados negativos falsos. El diagnóstico se establece con base en los síntomas, la exploración física, las pruebas de función pulmonar (patrón restrictivo u obstructivo) y los estudios radiográficos (la CT de tórax con frecuencia muestra opacificación en vidrio esmerilado en las formas agudas y subagudas) que indican neumonitis por hipersensibilidad; el antecedente de haber estado expuesto a un antígeno reconocido, y la presencia de un anticuerpo contra ese antígeno. En ciertos casos se necesita una biopsia pulmonar (transbronquial o de pulmón abierto) para confirmar el diagnóstico. El tratamiento consiste en evitar la exposición al antígeno causal; en los casos subagudos o crónicos es necesario administrar corticosteroides sistémicos.



Para una revisión más detallada, véase King TE Jr: Neumopatías intersticiales, cap. 315, p. 1708; Akuthota P, Wechsler ME: Neumonitis por hipersensibilidad con eosinofilia, cap. 310, p. 1681, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

135 Enfermedades de la pleura y el mediastino

DERRAME PLEURAL

El derrame pleural se define como la acumulación excesiva de líquido en el espacio pleural; los dos tipos principales son: trasudados, que son producidos por influencias generalizadas sobre la formación o reabsorción de líquido pleural, y exudados, que son producidos por influencias locales en la formación y reabsorción del líquido pleural. Las principales causas de los derrames trasudativos son insuficiencia ventricular izquierda, cirrosis y síndrome nefrótico. Las principales causas de los derrames exudativos son neumonía, cáncer, infección viral y embolia pulmonar. En el **cuadro 135-1** aparece una lista más completa de las causas de los derrames pleurales tanto trasudativos como exudativos. En los derrames exudativos están indicados procedimientos diagnósticos adicionales para definir la causa de la enfermedad local.

Los exudados cumplen cuando menos con uno de los tres criterios siguientes: índice entre líquido pleural y proteínas séricas alto (>0.5), lactato deshidrogenasa (LDH) en el líquido pleural >66% del límite superior normal o índice de LDH pleural/sérica >0.6. Los derrames trasudativos no suelen llenar ninguno de estos criterios. Sin embargo, tales criterios identifican de manera errónea cerca de 25% de los trasudados o exudados. En el caso de los derrames exudativos, las pruebas que se realizan en el líquido pleural son pH, glucosa, recuento leucocítico con diferencial, estudios microbiológicos, citología y amilasa. En la **figura 135-1** se muestra un algoritmo para establecer la causa del derrame pleural.

CUADRO 135-1 Diagnóstico diferencial de los derrames pleurales

Derrames pleurales trasudativos

1. Insuficiencia cardiaca congestiva
2. Cirrosis
3. Embolias pulmonares
4. Síndrome nefrótico
5. Diálisis peritoneal
6. Obstrucción de la vena cava superior
7. Mixedema
8. Urinotórax

Derrames pleurales exudativos

1. Neoplasias
   a. Metástasis
   b. Mesotelioma
2. Infecciones
   a. Bacterianas
   b. Tuberculosis
   c. Micóticas
   d. Virales
   e. Parasitarias

(*continúa*)

CUADRO 135-1 Diagnóstico diferencial de los derrames pleurales (*Continuación*)

3. Embolias pulmonares
4. Enfermedades del tubo digestivo
    a. Perforación esofágica
    b. Enfermedad pancreática
    c. Absceso intraabdominal
    d. Hernia diafragmática
    e. Posterior a una cirugía abdominal
    f. Escleroterapia endoscópica de várices esofágicas
    g. Postrasplante hepático
5. Colagenopatías
    a. Pleuritis reumatoide
    b. Lupus eritematoso sistémico
    c. Lupus medicamentoso
    d. Linfadenopatía inmunoblástica
    e. Síndrome de Sjögren
    f. Granulomatosis con poliangeítis (de Wegener)
    g. Síndrome de Churg-Strauss
6. Después de una cirugía de derivación arterial coronaria
7. Exposición al asbesto
8. Sarcoidosis
9. Uremia
10. Síndrome de Meigs
11. Síndrome de las uñas amarillas
12. Pleuritis inducida por fármacos
    a. Nitrofurantoína
    b. Dantroleno
    c. Metisergida
    d. Bromocriptina
    e. Procarbazina
    f. Amiodarona
    g. Dasatinib
13. Pulmón atrapado
14. Radioterapia
15. Síndrome posterior a lesión cardiaca
16. Hemotórax
17. Lesión yatrógena
18. Síndrome de hiperestimulación ovárica
19. Enfermedad pericárdica
20. Quilotórax

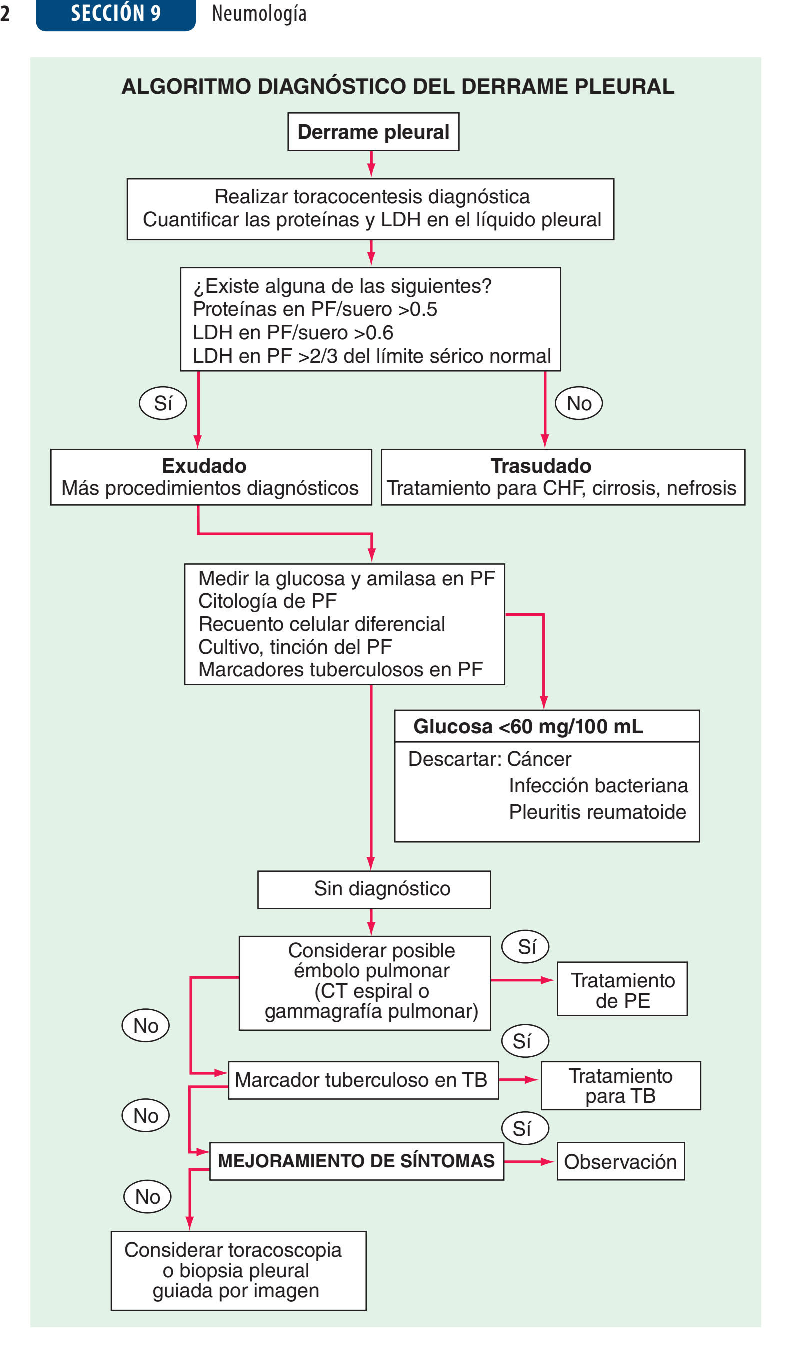


FIGURA 135-1 Estrategia para el diagnóstico de los derrames pleurales. ***Abreviaturas:*** CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; CT, tomografía computarizada; LDH, lactato deshidrogenasa; PE, embolia pulmonar; PF, líquido pleural; TB, tuberculosis.

NEUMOTÓRAX

Se define como la presencia de gas en el espacio pleural. El neumotórax espontáneo ocurre sin un traumatismo torácico. Los neumotórax espontáneos primarios surgen en ausencia de neumopatía de fondo y por lo general son secundarios a la presencia de vesículas pleurales apicales. El primer neumotórax espontáneo primario a menudo se resuelve con una simple aspiración, pero si recurre, debe someterse al paciente a toracoscopia. El neumotórax espontáneo secundario es el que ocurre ante una neumopatía de fondo, por lo general enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos neumotórax casi siempre requieren una sonda pleural y se debe contemplar la posibilidad de realizar una pleurodesis, una toracoscopia o ambas (con abrasión pleural o administración de una sustancia esclerosante).

En el neumotórax traumático, resultado de lesiones penetrantes o no penetrantes, casi siempre es necesario colocar una sonda pleural. El neumotórax yatrógeno es secundario a una biopsia transtorácica con aguja, toracocentesis, colocación de un catéter venoso central o biopsia transbronquial. Por lo general, basta con el tratamiento con oxígeno o aspiración, pero en algunos casos se debe colocar una sonda pleural. El neumotórax por tensión es secundario a un traumatismo o respirador artificial. La presión positiva pleural del respirador mecánico produce de manera rápida un neumotórax por tensión en pacientes con gasto cardiaco reducido. El tratamiento es urgente, ya sea mediante la colocación de una sonda pleural o, si esto no es posible, se introduce una aguja grande en el espacio pleural a través del segundo espacio intercostal.

ENFERMEDADES MEDIASTÍNICAS

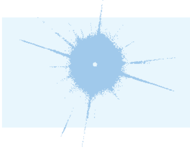
Mediastinitis

La mediastinitis puede ser aguda o crónica. La forma aguda es secundaria a una perforación esofágica o a una cirugía cardiaca con esternotomía media. El esófago se puede perforar de manera espontánea o yatrógena. Se necesita explorar de manera quirúrgica el mediastino, reparar la perforación esofágica y drenar el espacio pleural. La mediastinitis después de una esternotomía media acompaña por lo general al drenaje de una herida y se diagnostica por aspiración con aguja mediastínica. El tratamiento comprende drenaje, desbridación y antibióticos IV.

Tumoraciones del mediastino

Los compartimientos anterior, medio y posterior del mediastino alojan diversos tipos de tumoraciones. Los más frecuentes en el mediastino anterior son los timomas, linfomas, teratomas y lesiones tiroideas. En el mediastino medio se observan tumoraciones vasculares, ganglios linfáticos hipertróficos (p. ej., por cáncer metastásico o granulomatosis) y quistes broncógenos o pleuropericárdicos. En el mediastino posterior destacan los tumores neurógenos, los quistes gastroentéricos y los divertículos esofágicos.

La CT es en extremo útil para valorar las tumoraciones mediastínicas. Casi siempre se necesita una biopsia para diagnosticar un tumor mediastínico; algunas opciones son biopsia con aguja (p. ej., por vía percutánea o por broncoscopia), mediastinoscopia o toracoscopia.



Para una revisión más detallada, véase Light RW: Trastornos de la pleura, cap. 316, p. 1716; Light RW: Trastornos del mediastino, cap. 317, p. 1719, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

136 Trastornos de la ventilación

DEFINICIÓN

Los trastornos ventilatorios, caracterizados por alteraciones en la $PaCO_2$, incluyen a las alteraciones en la producción de CO_2, ventilación minuto o del espacio muerto del aparato respiratorio. Muchas enfermedades causan aumento agudo en la producción de CO_2; los trastornos crónicos ventilatorios se relacionan con una fracción del espacio muerto o con la ventilación minuto inadecuadas.

HIPOVENTILACIÓN

ETIOLOGÍA

La hipoventilación crónica es el resultado de enfermedad del parénquima pulmonar, anormalidades de la pared torácica (p. ej., cifoescoliosis grave), trastornos de la respiración durante el sueño, enfermedades neuromusculares y dinámica respiratoria anormal. El síndrome de obesidad-hipoventilación (OHS) se diagnostica con un índice de masa corporal ≥30 kg/m^2 y $PaCO_2$ >45 mmHg en ausencia de otras causas de hipercapnia. Los trastornos de la respiración durante el sueño, típicamente apnea obstructiva del sueño, se observan más a menudo en pacientes con OHS. El síndrome de hipoventilación central es un trastorno poco frecuente que comprende una alteración de la respuesta respiratoria normal a la hipoxemia, a la hipercapnia o a ambas.

VALORACIÓN CLÍNICA

Los síntomas principales de hipoventilación incluyen la disnea durante el esfuerzo, ortopnea, somnolencia diurna, cefalea matutina y ansiedad. Las enfermedades del parénquima pulmonar, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la neumopatía intersticial, con frecuencia presentan disnea y tos. Los trastornos de la respiración durante el sueño cursan con somnolencia diurna, ronquidos y sueño fragmentado. La ortopnea es frecuente en trastornos neuromusculares, aunque la debilidad de las extremidades o de otros grupos musculares por lo general precede a la debilidad muscular del aparato respiratorio. La hipoventilación relacionada con trastornos neuromusculares o de la pared torácica evoluciona de hipoventilación asintomática a nocturna, hasta hipercapnia durante el día. El uso crónico de narcóticos y el hipotiroidismo ocasionan disminución en actividad respiratoria.

La exploración física, los estudios radiográficos de tórax (radiografía y posiblemente CT) y las pruebas de función pulmonar ponen de manifiesto la mayoría de las causas de hipoventilación secundarias al parénquima pulmonar o a la pared torácica. La medición de las presiones inspiratoria y espiratoria máximas, permite valorar la fuerza de los músculos respiratorios. Se debe considerar a la polisomnografía para valorar la apnea obstructiva del sueño. Las alteraciones de la actividad respiratoria pueden ocurrir en pacientes que tienen hipercapnia con función pulmonar normal, fuerza de los músculos respiratorios y diferencia de la PO_2 alveolar-arterial normales, y se demuestran con polisomnografía. Los datos de laboratorio incluyen $PaCO_2$ aumentada, y con frecuencia también PaO_2 disminuida. En la hipoventilación crónica se observa aumento compensatorio de las concentraciones de bicarbonato en plasma y pH normal. Finalmente, se desarrolla hipertensión pulmonar y corazón pulmonar. En el síndrome de hipoventilación central, la hipercapnia empeora de manera importante durante el sueño.

TRATAMIENTO HIPOVENTILACIÓN

En todas las formas de hipoventilación, se administra oxígeno complementario para corregir la hipoxemia. La OHS se trata con reducción de peso y ventilación con presión positiva nocturna sin penetración corporal (NIPPV). La presión positiva continua en las vías respiratorias

(CPAP) durante el sueño es un tratamiento adecuado para muchos pacientes con OHS, pero otros requieren presión positiva en las vías respiratorias de doble nivel (BiPAP).

La ventilación sin penetración corporal con presión positiva durante el sueño proporciona apoyo ventilatorio y trata a la apnea del sueño asociada con trastornos neuromusculares, de la pared torácica e hipoventilación central. Con frecuencia se necesita de apoyo respiratorio mecánico de tiempo completo en los trastornos neuromusculares progresivos. Los pacientes con trastornos de la actividad respiratoria se pueden beneficiar con un marcapasos del nervio frénico.

HIPERVENTILACIÓN

ETIOLOGÍA

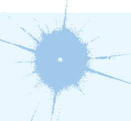
La hiperventilación es ocasionada por la ventilación excesiva de necesidades basadas en la producción de CO_2, ocasionando una $PaCO_2$ disminuida. Aunque la ansiedad puede contribuir al inicio y evolución de la hiperventilación, ésta no siempre se relaciona con la ansiedad. La hiperventilación puede preceder a enfermedades sistémicas como la cetoacidosis diabética.

VALORACIÓN CLÍNICA

Los síntomas de la hiperventilación crónica comprenden disnea, parestesias, cefalea, tetania y dolor torácico atípico. Los datos de laboratorio de hiperventilación crónica incluyen $PaCO_2$ reducida, pero con concentraciones disminuidas de bicarbonato en suero y pH casi normal en el análisis de gases de sangre arterial.

TRATAMIENTO HIPERVENTILACIÓN

El tratamiento de la hiperventilación crónica es problemático. Es útil la identificación de los factores desencadenantes y exclusión de diagnósticos alternativos.



Para una revisión más detallada, véase McConville JF, Mokhlesi B, Solway J: Trastornos de la ventilación, cap. 318, p. 1720, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

137 Apnea del sueño

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La apnea del sueño se define por la presencia de al menos cinco episodios por hora de apnea (100 flujo de aire por ≥10 s), hipotonía o ambos (reducción en el flujo de aire en al menos 30% desde las cifras iniciales por ≥10 s, acompañado por desaturación de oxígeno o interrupción del sueño). El síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño (OSAHS) es causado por cierre de las vías respiratorias altas durante la inspiración, acompañado de breves despertares que dan fin al episodio de apnea. Los factores de riesgo para OSAHS incluyen obesidad, factores craneofaciales como micrognatia, antecedentes familiares de OSAHS y género masculino. El hipotiroidismo y la acromegalia son enfermedades sistémicas relacionadas con OSAHS. El OSAHS incrementa el riesgo de múltiples enfermedades cardiovasculares, lo que incluye arteriopatía coronaria, insuficiencia cardiaca, apoplejía y arritmias.

La apnea central del sueño (CSA) se caracteriza por pausas respiratorias durante el sueño, que tienen relación con la ausencia de esfuerzo respiratorio. La CSA es menos común que la OSAHS pero puede ocurrir en combinación con ella. Se encuentra más a menudo CSA en casos de insuficiencia cardiaca y en pacientes con apoplejía, pero puede ocurrir también por el consumo de fármacos opioides y por hipoxia (p. ej., respirar en grandes altitudes).

VALORACIÓN CLÍNICA

Los síntomas fundamentales de OSAHS incluyen somnolencia diurna y trastornos de la respiración durante la noche (ronquidos intensos, resoplidos, jadeo o pausas respiratorias). Otros síntomas pueden incluir resequedad de boca, nicturia, cefalea matutina y dificultad para concentrarse. Los compañeros de habitación pueden proporcionar información esencial. La OSAHS se asocia con depresión e hipertensión. El diagnóstico diferencial de OSAHS incluye cantidad insuficiente de sueño, somnolencia relacionada con modificaciones laborales, depresión, efectos farmacológicos (estimulantes y sedantes), narcolepsia hipersomnia idiopática.

La gravedad de OSAHS se basa en la frecuencia de los trastornos respiratorios (índice de apnea/hipoapnea), duración de las apneas e hipoapneas, intensidad de la desaturación de oxígeno durante los trastornos respiratorios, grado de interrupción del sueño e intensidad de la somnolencia diurna.

La exploración física debe incluir la valoración del índice de masa corporal, estructura de la mandíbula y de las vías respiratorias altas y la presión arterial. Deben tenerse en mente enfermedades sistémicas potencialmente relacionadas, lo que incluye acromegalia e hipotiroidismo.

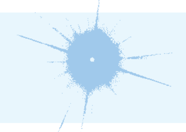
Las pruebas diagnósticas a menudo incluyen polisomnografía en un laboratorio del sueño. Sin embargo, los estudios del sueño sin vigilancia neurofisiológica pueden utilizarse con fines de detección. La somnolencia diurna significativa con un estudio domiciliario de detección negativa debe continuarse con un polisomnografía completa.

TRATAMIENTO APNEA DEL SUEÑO

En pacientes con OSAHS, se debe limitar el consumo de alcohol, duración óptima del sueño, regular los horarios de sueño, tratamiento de las alergias nasales y retiro cuidadoso de fármacos sedantes; en pacientes obesos debe intentarse la reducción de peso.

El tratamiento primario para OSAHS es el suministro de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) a través de mascarilla nasal o nasobucal. Es esencial elegir una mascarilla cómoda que suministre la cantidad apropiada de CPAP. La resequedad de las vías respiratorias relacionada con CPAP puede reducirse al incluir un humidificador caliente en el sistema de CPAP. Los tratamientos alternativos de OSAHS incluyen férulas para la reubicación mandibular (dispositivos intrabucales), que mantienen la mandíbula y la lengua desplazadas hacia adelante, con lo que se amplía el espacio en las vías respiratorias al nivel de la faringe. Estos dispositivos típicamente se utilizan para pacientes con OSAHS leve o que no toleran el CPAP. En casos de OSAHS se han utilizado varios procedimientos quirúrgicos, lo que incluye cirugía bariátrica en pacientes obesos, amigdalectomía, cirugías de avance de la mandíbula y cirugía faríngea. La traqueostomía es curativa porque evita el paso del aire a través del sitio de obstrucción de las vías respiratorias altas, pero rara vez se utiliza. Ningún fármaco ha demostrado ser útil para reducir los eventos de apnea.

El tratamiento de CSA incluye la corrección de cualquier enfermedad predisponente, como insuficiencia cardiaca congestiva. La servoventilación adaptativa, que proporciona apoyo ventilatorio inspiratorio variable en respuesta a las apneas e hipoapneas puede ser de utilidad en casos de CSA.



Para una revisión más detallada, véase Wellman A, Redline S: Apnea del sueño, cap. 319, p. 1723, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

138 Insuficiencia renal aguda

DEFINICIÓN

La insuficiencia renal aguda (ARF) o lesión renal aguda (AKI) se define por la concentración de creatinina (Cr) sérica elevada (por lo general, un incremento relativo de 50% o un aumento absoluto de 44 a 88 μmol/L [0.5 a 1.0 mg/100 mL]), que ocurre en casi 5 a 7% de los pacientes hospitalizados. La ARF incrementa de modo considerable la mortalidad y la morbilidad hospitalarias. En algunas circunstancias clínicas, es posible anticipar la AKI (p. ej., después de realizar un estudio radiográfico con medio de contraste o una intervención quirúrgica mayor) y no se cuenta con tratamientos farmacológicos específicos comprobados que ayuden a evitar o revertir este problema. En la mayor parte de las circunstancias clínicas, es importante conservar la perfusión renal óptima y el volumen intravascular; dos cofactores importantes en la AKI son la hipovolemia y los fármacos que interfieren con la perfusión renal o la filtración glomerular (antiinflamatorios no esteroideos [NSAID], inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE] y antagonistas de los receptores de angiotensina).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La separación en tres categorías (insuficiencia prerrenal, renal intrínseca y posrenal) es de gran utilidad clínica (cuadro 138-1). La *insuficiencia prerrenal* es más frecuente en pacientes hospitalizados. Algunas veces es consecutiva a una hipovolemia real (p. ej., diarrea, vómito, hemorragia de tubo digestivo o de otro sitio) o, hipoperfusión renal con un volumen sanguíneo suficiente o exce-

CUADRO 138-1 Principales causas de insuficiencia renal aguda
Prerrenales
Hipovolemia
Hemorragia
Eliminación de líquido por el tubo digestivo (p. ej., vómito, diarrea)
Uso excesivo de diuréticos
Sobrecarga de volumen con hipoperfusión renal
Insuficiencia cardiaca congestiva
Gasto bajo con disfunción sistólica
"Gasto alto" (p. ej., anemia, tirotoxicosis)
Cirrosis hepática
Hipoproteinemia pronunciada
Nefropatía vascular
Fármacos
NSAID, ciclosporina, tacrolimus, inhibidores de la ACE, ARB, cisplatino, aminoglucósidos
Otros
Hipercalcemia, "tercer espacio" (p. ej., pancreatitis, respuesta inflamatoria sistémica), síndrome hepatorrenal

(*continúa*)

CUADRO 138-1 Principales causas de insuficiencia renal aguda (*Continuación*)
Intrínsecas
Necrosis tubular aguda (ATN)
Hipotensión o estado de choque, hiperazoemia prerrenal prolongada, síndrome de septicemia posquirúrgica, rabdomiólisis, hemólisis, fármacos
Medios de contraste radiográficos, aminoglucósidos, cisplatino
Otros trastornos tubulointersticiales
Nefritis intersticial alérgica
Pielonefritis (bilateral o unilateral en el único riñón funcional)
Intoxicación con metales pesados
Ateroembolias: después de procedimientos vasculares, trombólisis o anticoagulación
Glomerulonefritis
1. Por ANCA: granulomatosis de Wegener, GN pauciinmunitaria idiopática, PAN
2. Enfermedad contra GBM; aislada o con trastorno pulmonar (síndrome de Goodpasture)
3. Por complejos inmunitarios
Endocarditis bacteriana subaguda, SLE, crioglobulinemia (con o sin hepatitis C), posterior a una glomerulonefritis infecciosa (casi siempre estreptocócica)
Nefropatía por IgA y púrpura de Henoch-Schönlein
Endoteliopatías glomerulares
Microangiopatía trombótica, hipertensión maligna, esclerodermia, síndrome antifosfolípidos, preeclampsia
Posrenal (obstrucción urinaria)
Obstrucción del cuello vesical, cálculos vesicales
Hipertrofia prostática
Obstrucción ureteral por compresión
Cáncer pélvico o abdominal, fibrosis retroperitoneal
Nefrolitiasis
Necrosis papilar con obstrucción

Abreviaturas: ANCA, anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos; ARB, antagonistas de los receptores de angiotensina; ATN, necrosis tubular aguda; GBM, membrana glomerular basal; GN, glomerulonefritis; GPA, granulomatosis con poliangitis; ACE, enzima convertidora de angiotensina; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; PAN, poliarteritis nudosa.

sivo. La hipoperfusión renal se observa en caso de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) (por reducción del gasto cardiaco o por un tratamiento vasodilatador potente), cirrosis hepática (casi siempre por vasodilatación periférica y cortocircuitos arteriovenosos), síndrome nefrótico y otras circunstancias que se acompañan de hipoproteinemia pronunciada (proteínas séricas totales <54 g/L [<5.4 g/100 mL]) y nefropatía vascular (por estenosis fija a nivel de la arteria renal principal o de una rama grande). Algunos fármacos reducen la perfusión renal, principalmente los NSAID. Los inhibidores de la ACE y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II reducen la filtración glomerular, pero no tienden a disminuir la perfusión renal.

Las causas de la *insuficiencia renal intrínseca* dependen de la situación clínica. Entre los pacientes hospitalizados, en especial en el servicio de cirugía o en la unidad de cuidados intensivos, el diagnóstico más frecuente es la necrosis tubular aguda (ATN). Otras veces la ATN intrahospitalaria se debe a un episodio isquémico definido o al contacto con una sustancia tóxica (p. ej., tratamiento con aminoglucósidos). En otros casos, el paciente es hospitalizado con ATN relacionada con rabdomiólisis; algunos factores predisponentes frecuentes son alcoholismo, hipopotasemia y diversos fármacos (p. ej., estatinas). La nefritis intersticial alérgica por lo general es causada por antibióticos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, sulfas, quinolonas y rifampicina) o NSAID.

Los medios de contraste radiográfico causan AKI en los sujetos con nefropatía previa. El riesgo es mucho mayor en diabéticos con insuficiencia renal crónica. La angiografía coronaria, otros pro-

cedimientos vasculares, los trombolíticos y los anticoagulantes pueden provocar ateroembolias, que causan AKI tanto por sus efectos hemodinámicos como por sus efectos inflamatorios; algunos datos importantes para el diagnóstico son lividez reticular, fenómenos embólicos con pulsos periféricos conservados y eosinofilia. Otras causas de insuficiencia renal aguda son la glomerulonefritis aguda (**cap. 142**) y las microangiopatías trombóticas. Desde el punto de vista clínico, estas últimas se subdividen en una variedad limitada al riñón (p. ej., síndrome hemolítico urémico [HUS] por *E. coli*) y una modalidad generalizada (p. ej., púrpura trombocitopénica trombótica [TTP]). La HUS atípica ocurre en ausencia de toxinas bacterianas relacionadas con HUS y se relaciona con mutaciones hereditarias en las proteínas del complemento o en proteínas reguladoras del complemento, lo que ocasiona sensibilidad endotelial exagerada a la citólisis mediada por el complemento. Diversos fármacos causan microangiopatías trombóticas, como los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús), quinina, antiplaquetarios (p. ej., ticlopidina) y fármacos utilizados en la quimioterapia (p. ej., mitomicina C y gemcitabina). Algunos trastornos importantes relacionados con TTP incluyen sida, trasplante de médula ósea, lupus eritematoso sistémico (SLE) y síndrome antifosfolípido.

La *insuficiencia posrenal* es secundaria a una obstrucción urinaria, que también es más frecuente en pacientes ambulatorios que en hospitalizados. Es más prevalente en varones que en mujeres y por lo general se acompaña de obstrucción ureteral o uretral. Otras veces, los cálculos, las papilas renales descamadas o el cáncer (primario o metastásico) pueden generar una obstrucción más proximal.

CARACTERÍSTICAS Y ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Todos los pacientes con insuficiencia renal aguda manifiestan algún grado de hiperazoemia (aumento del nitrógeno ureico sanguíneo [BUN] y de la creatinina). Otras características clínicas dependen de la causa de la nefropatía. Los pacientes con *hiperazoemia prerrenal* por hipovolemia, casi siempre presentan hipotensión ortostática, taquicardia, reducción del pulso venoso yugular y mucosas secas. Los enfermos con hiperazoemia prerrenal y CHF (síndrome cardiorrenal), pueden mostrar distensión yugular, galope de S_3 y edemas periférico y pulmonar. Por tanto, la exploración física es crucial en la investigación de los pacientes con AKI prerrenal. En general, la relación BUN/Cr tiende a ser elevada (>20:1), más en caso de hipovolemia y CHF que con cirrosis. En los estados prerrenales no cirróticos (por un incremento de la absorción tubular proximal), el ácido úrico se eleva de manera desproporcionada. El análisis químico de la orina tiende a mostrar hiponatriuria (<10 a 20 mmol/L, <10 en el síndrome hepatorrenal) y excreción fraccionaria de sodio (FE_{Na}) <1% (**cuadro 138-2**). El análisis general de orina revela cilindros hialinos y algunos granulares, sin células ni cilindros celulares. La ecografía renal es normal.

Los pacientes con *nefropatía intrínseca* manifiestan diversos síntomas. La glomerulonefritis a menudo se acompaña de hipertensión y edema leve o moderado (con retención de Na y proteinuria y algunas veces con hematuria). Cuando la glomerulonefritis aparece en el contexto de una enfermedad generalizada, por ejemplo, vasculitis o SLE, casi siempre es precedida por una enfermedad prodrómica o por signos y síntomas extrarrenales prominentes; éstos incluyen hemoptisis o hemorragia pulmonar (vasculitis y síndrome de Goodpasture), artralgias y artritis (vasculitis o SLE), serositis (lupus eritematoso sistémico) y sinusitis inexplicable (vasculitis). El análisis químico de la orina es idéntico al de los pacientes con insuficiencia prerrenal; de hecho, algunos sujetos con glomerulonefritis manifiestan hipoperfusión renal (por inflamación glomerular e isquemia) con hiperreninemia resultante que genera expansión repentina del volumen e hipertensión. En estos casos, es de gran utilidad el análisis del sedimento urinario. La presencia de cilindros de eritrocitos, leucocitos y otras células es característica de glomerulonefritis; los cilindros de eritrocitos rara vez se observan en otras enfermedades (son muy específicos). En el caso de nefritis inflamatoria (glomerulonefritis o nefritis intersticial, véase más adelante), la ecogenicidad renal aumenta en la ecografía. A diferencia de los pacientes con glomerulonefritis, los sujetos con nefritis intersticial tienen menos probabilidad de padecer hipertensión o proteinuria; una excepción notable es la nefritis intersticial aguda por NSAID, que se acompaña de proteinuria por la lesión glomerular de cambios mínimos concomitantes. El análisis general de orina revela hematuria y piuria. El hallazgo clásico en el sedimento en la nefritis intersticial alérgica es el predominio de eosinófilos urinarios (>10%)

CUADRO 138-2 Índices urinarios diagnósticos para distinguir entre hiperazoemia prerrenal e hiperazoemia renal intrínseca

Índices diagnósticos	Datos típicos	
	Hiperazoemia prerrenal	Hiperazoemia renal intrínseca
Fracción de sodio excretado (%)[a] $U_{Na} \times P_{Cr}/P_{Na} \times U_{Cr} \times 100$	<1	>1
Concentración de sodio urinario (mmol/L)	<10	>20
Relación entre creatinina urinaria y creatinina plasmática	>40	>20
Relación de la concentración de urea urinaria y urea plasmática	>8	<3
Densidad urinaria específica	>1.018	<1.015
Osmolalidad urinaria (mosmol/kg H_2O)	>500	<300
Relación entre BUN plasmático y creatinina	>20	<10–15
Índice de insuficiencia renal $U_{Na}/U_{Cr}/P_{Cr}$	<1	>1
Sedimento urinario	Cilindros hialinos	Cilindros granulares de color pardo lodoso

[a] Los índices más sensibles.

Abreviaturas: U_{Na}, concentración urinaria de sodio; P_{Cr}, concentración plasmática de creatinina; P_{Na}, concentración plasmática de sodio; U_{Cr}, concentración urinaria de creatinina; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo.

con la tinción del Wright o de Hansel; sin embargo, pueden incrementarse los eosinófilos en orina en otras causas de AKI, por tanto, la medición de eosinófilos en orina no tiene utilidad diagnóstica en la enfermedad renal. También es posible que haya cilindros de leucocitos, sobre todo en casos de pielonefritis.

El examen general de orina de los pacientes con ATN isquémica o tóxica contiene de manera característica cilindros granulares pigmentados de color "pardo lodoso" y cilindros con células epiteliales tubulares; las células epiteliales tubulares libres también podrían verse. La FE_{Na} suele ser >1% en la necrosis tubular aguda, pero en algunos pacientes con este problema más leve y sin oliguria (p. ej., por rabdomiólisis) puede ser <1%, al igual que en los sujetos con trastornos "prerrenales" de fondo, como CHF o cirrosis.

Por lo general, los pacientes con *insuficiencia posrenal aguda* por obstrucción urinaria se encuentran menos graves que aquéllos con insuficiencia prerrenal o intrínseca y el cuadro clínico a menudo se retrasa hasta que la hiperazoemia es avanzada (BUN >54 μmol/L [150 mg/100 mL], Cr >1 060 a 1 325 μmol/L [12 a 15 mg/100 mL]). Una deficiencia concomitante de la capacidad para concentrar la orina suele "proteger" al paciente de las complicaciones por sobrecarga de volumen. Los electrolitos urinarios revelan una FE_{Na} >1% y el análisis microscópico del sedimento urinario por lo general es negativo. La ecografía es la herramienta principal para el diagnóstico. Más de 90% de los pacientes con AKI posrenal presenta obstrucción del sistema colector urinario (p. ej., dilatación de los uréteres y de los cálices); se observan resultados negativos falsos en caso de obstrucción hiperaguda y desplazamiento del uréter o del riñón por un tumor, que obstruye de manera funcional la circulación urinaria sin que exista dilatación estructural. Podrían necesitarse otras técnicas de imagen, como la renografía con furosemida (estudios de medicina nuclear MAG3) para definir mejor la presencia o ausencia de uropatía obstructiva.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

El tratamiento se debe encaminar a proporcionar medidas de apoyo específicas. Por ejemplo, en los pacientes con insuficiencia prerrenal por pérdida de líquido a través del tubo digestivo, hay una rápida corrección de la AKI después de la administración de líquidos IV para aumentar el volumen. El mismo tratamiento en los sujetos con insuficiencia prerrenal por CHF puede ser contraproducente; en este caso, se debe eliminar la causa de fondo con vasodilatadores e inotrópicos.

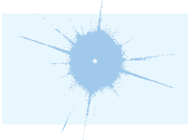
Hay relativamente pocas causas renales intrínsecas de AKI para las que existe un tratamiento seguro y eficaz. La glomerulonefritis por vasculitis o SLE responde a dosis elevadas de glucocorticoides y citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida); en otras circunstancias, son útiles la plasmaféresis y el intercambio de plasma (p. ej., síndrome de Goodpasture y HUS/TTP, respectivamente). Es posible que sea suficiente administrar antibióticos para el tratamiento de la AKI por pielonefritis o endocarditis. Los resultados sobre el uso de glucocorticoides en la nefritis alérgica intersticial son contradictorios. Muchos médicos recomiendan utilizarlos cuando existe evidencia clínica de insuficiencia renal progresiva, no obstante la ausencia del fármaco causal o cuando la biopsia demuestra que la anomalía es grave y potencialmente reversible.

Para el tratamiento de la obstrucción urinaria, casi siempre es necesario consultar con el urólogo. En algunos casos, basta una opción simple, como la colocación de una sonda de Foley, pero en otros se deben utilizar diversas endoprótesis ureterales o sondas de nefrostomía.

DIÁLISIS PARA LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

La mayor parte de los casos de AKI adquirida dentro y fuera del hospital se resuelve con medidas complementarias, tiempo y paciencia. Cuando la AKI no prerrenal persiste o avanza, se debe contemplar la posibilidad de realizar diálisis. Las indicaciones tradicionales para llevar a cabo diálisis (sobrecarga de volumen que no responde al uso de diuréticos; hiperpotasemia; encefalopatía inexplicable; pericarditis, pleuritis o alguna otra serositis inflamatoria y acidosis metabólica pronunciada que altera la función respiratoria o circulatoria) dificultan la recuperación de cualquier enfermedad aguda fuera del riñón. Por tanto, anticipando estas complicaciones, se lleva a cabo la diálisis. Otra indicación para efectuar diálisis es la incapacidad para proporcionar los líquidos necesarios para los antibióticos, inotrópicos y otros fármacos o nutrición o ambos.

Las opciones para la diálisis en la AKI son: 1) hemodiálisis intermitente (IHD); 2) diálisis peritoneal (PD) y 3) tratamiento de sustitución continua de la función renal (CRRT, esto es, hemodiafiltración arteriovenosa o venovenosa continua). La mayoría de los pacientes recibe hemodiálisis intermitente. No se sabe si la hemodiálisis convencional dos o tres veces a la semana basta o si se necesitan tratamientos más frecuentes. En muy pocas instituciones, se utiliza la diálisis peritoneal para el tratamiento de la AKI (los riesgos son la infección por la inserción del catéter intraperitoneal y las alteraciones respiratorias por la distensión abdominal). En algunos centros, se prefiere el CRRT únicamente para los pacientes que no toleran la IHD, casi siempre por hipotensión; en otros, se utiliza como método de elección para los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos. En las instituciones, en las cuales no se está usando el CRRT se pueden usar técnicas híbridas de hemodiálisis, como diálisis lenta de poca eficiencia (SLED).



Para una revisión más detallada, véase Liu KD, Chertow GM: Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal, cap. 336, p. 1822, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

139 Nefropatía crónica y uremia

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la nefropatía crónica (CKD), que por lo general se define como el deterioro prolongado e irreversible de la función renal, es mucho mayor que el número de pacientes con nefropatía en etapa terminal (ESRD), que hoy día es ≥500 000 en Estados Unidos. El espectro de esta enfermedad depende del grado de deterioro de la función renal; las consideraciones clínicas y terapéuticas difieren de manera considerable cuando la tasa de filtración glomerular (GFR) es moderada (nefropatía crónica en estadio 3, 30 a 59 mL/min por 1.73 m^2) (**cuadro 46-1**), grave (CKD en estadio 4, 15 a 29 mL/min por 1.73 m^2) o “nefropatía en etapa terminal” (CKD en estadio 5, <15 mL/min por 1.73 m^2). Cuando la GFR es 10 mL/min por 1.73 m^2, casi siempre se requiere diálisis para reducir los síntomas de uremia. Las principales causas de CKD se presentan en el **cuadro 139-1**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El primer paso para el diagnóstico diferencial de la CKD es establecer su duración; esto es, descartar un componente agudo importante. Los dos métodos principales para establecer la duración de una enfermedad son la historia clínica con los resultados previos de laboratorio (cuando se encuentran disponibles) y, la ecografía renal, que se utiliza para medir el tamaño de los riñones. En general, los riñones que han reducido de tamaño (<10 a 11.5 cm, según la talla corporal) tienen más probabilidades de presentar un trastorno crónico. La hipotrofia renal, aunque es un tanto específica (con pocos casos positivos falsos), constituye sólo un indicador moderadamente sensible de CKD, esto es, hay diversas enfermedades relativamente frecuentes en las que la nefropatía es crónica, pero el riñón no se encuentra hipotrófico. De hecho, la nefropatía diabética, la nefropatía por VIH y algunos padecimientos infiltrativos, como el mieloma múltiple, se acompañan de hipertrofia renal, no obstante su larga duración. La biopsia renal rara vez se realiza en pacientes con nefropatía crónica, pero constituye un método más confiable para comprobar la cronicidad; el predominio de glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial significa que se trata de un trastorno crónico. La hiperfosfatemia y otras alteraciones metabólicas no constituyen indicadores confiables para distinguir la nefropatía aguda de la crónica.

Una vez establecida la duración, se pueden utilizar diversos datos de la exploración física, los análisis y la valoración del sedimento urinario para establecer la causa. La anamnesis detallada permite identificar otras enfermedades concomitantes importantes, como diabetes, VIH o vasculopatía periférica. Los antecedentes heredofamiliares son muy importantes en la investigación de una

CUADRO 139-1 Causas frecuentes de nefropatía crónica
Nefropatía diabética
Nefroesclerosis hipertensiva[a]
Glomerulonefritis
Nefropatía vascular (nefropatía isquémica)
Poliquistosis renal
Nefropatía por reflujo y otras nefropatías congénitas
Nefritis intersticial, incluida la nefropatía por analgésicos
Nefropatía por VIH
Fracaso del aloinjerto (“rechazo crónico”)

[a] A menudo es un diagnóstico de exclusión; muy pocos pacientes se someten a una biopsia renal; en ocasiones, se trata de una nefropatía oculta con hipertensión.

poliquistosis renal autosómica dominante o de una nefritis hereditaria (síndrome de Alport). En ocasiones, los antecedentes laborales revelan el contacto con ciertas sustancias tóxicas ambientales o con fármacos (incluidos los que se venden sin prescripción, como analgésicos o hierbas chinas).

La exploración física puede revelar tumoraciones abdominales (p. ej., riñones poliquísticos), pulsos reducidos o soplos femorales o carotídeos (p. ej., vasculopatía periférica aterosclerótica) o un soplo abdominal (p. ej., nefropatía vascular). La anamnesis y la exploración física también ofrecen datos importantes sobre la magnitud de la enfermedad. Las excoriaciones (prurito urémico), la palidez (anemia), la atrofia muscular y un hedor a nitrógeno constituyen signos de nefropatía crónica avanzada, al igual que la pericarditis, la pleuritis y el asterixis son complicaciones especialmente inquietantes que casi siempre sugieren el inicio de la diálisis.

Datos de laboratorio

Por lo general, los datos de las pruebas de laboratorio séricas y urinarias aportan información adicional, útil para determinar la causa y la gravedad de la CKD; los análisis en serie muestran el ritmo de progresión y si la insuficiencia renal en realidad es aguda. Una proteinuria alta (>3.5 g/día), hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema sugieren síndrome nefrótico (**cap. 142**). Las principales causas son nefropatía diabética, nefropatía membranosa, glomerulosclerosis segmentaria focal, nefropatía de cambios mínimos, amiloidosis y nefropatía por VIH. La proteinuria desciende ligeramente al disminuir la tasa de filtración glomerular, pero rara vez se normaliza. Todas las variedades de nefropatía crónica se pueden complicar con hiperpotasemia y acidosis metabólica, pero éstas predominan en pacientes con nefropatía intersticial. Debe solicitarse la electroforesis de proteínas séricas y urinarias, además de las cadenas ligeras libres en suero, en todos los pacientes >35 años de edad con CKD para descartar nefropatía relacionada con paraproteinemia. Si se sospecha glomerulonefritis subyacente, debe investigarse si hay trastornos autoinmunitarios como lupus y causas infecciosas, como hepatitis B y C. Se miden las concentraciones séricas de calcio, fosfato, vitamina D y hormona paratiroidea para descartar enfermedad ósea metabólica. Se solicitan pruebas de hemoglobina, vitamina B_{12}, folato y hierro para investigar la anemia.

SÍNDROME URÉMICO

Aún se desconoce la sustancia tóxica causal del síndrome urémico. El factor de la función renal que se utiliza con más frecuencia en el laboratorio es la creatinina (Cr) sérica. La GFR se calcula mediante ecuaciones basadas en la Cr sérica que se derivan del *Modification of Diet in Renal Disease Study*. Hoy día, la mayor parte de los laboratorios clínicos de Estados Unidos informa sobre esta "eGFR" con base en la creatinina sérica y constituye la base de la clasificación de la nefropatía crónica según la *National Kidney Foundation* (**cuadro 46-1**).

Cuando la Cr sérica es >530 a 710 μmol/L (>6 a 8 mg/100 mL) o la depuración de creatinina (Cr_{Cl}) es <10 mL/min, inician los síntomas urémicos, aunque estas cifras varían. Por tanto, la uremia es un diagnóstico clínico que se establece en pacientes con nefropatía crónica (CKD). Los síntomas de uremia avanzada comprenden anorexia, pérdida de peso, disnea, fatiga, prurito, alteraciones del sueño y el gusto y confusión, además de otras modalidades de encefalopatía. Los datos principales de la exploración física son hipertensión, distensión yugular, frote pericárdico o pleural, atrofia muscular, asterixis, excoriaciones y equimosis. Algunas anomalías en los análisis son hiperpotasemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica, hipocalcemia, hiperuricemia, anemia e hipoalbuminemia. La mayor parte de estas alteraciones finalmente desaparece al instaurar la diálisis o realizar un trasplante renal (**caps. 140** y **141**) o con la farmacoterapia correspondiente (véase más adelante).

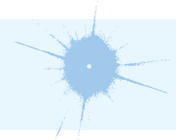
TRATAMIENTO NEFROPATÍA CRÓNICA Y UREMIA

Muchas formas de CKD se complican con hipertensión, que requiere un tratamiento agudo para reducir el riesgo de apoplejía y quizá para reducir la velocidad con que avanza la CKD (véase más adelante). En muchos casos, la sobrecarga de volumen contribuye con la hipertensión y a menudo se necesitan diuréticos potentes. La anemia puede aminorarse con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO); la práctica vigente es buscar una concentración de

hemoglobina de 90 a 110 g/L. La deficiencia de hierro y otras causas de anemia disminuyen la respuesta a la rHuEPO y deben investigarse. A menudo, se requiere hierro complementario; muchos pacientes necesitan tratamiento con hierro parenteral, ya que la absorción intestinal se reduce en la CKD.

La hiperfosfatemia se regula al limitar el fósforo de la alimentación y al administrar fijadores de fosfato posprandiales, ya sea sales de calcio (carbonato o acetato de calcio) o sustancias que no se absorben (p. ej., sevelamer). La hiperpotasemia se reduce al limitar el potasio de la alimentación. Contemplar la posibilidad de iniciar la diálisis cuando el potasio es >6 mmol/L en varias ocasiones. Cuando no es posible regular estos problemas de forma conservadora, se debe instituir la diálisis (cap. 140). También es recomendable comenzar con la diálisis cuando el paciente presenta anorexia, pérdida de peso o hipoalbuminemia, puesto que se ha demostrado que el resultado de los enfermos desnutridos sometidos a diálisis es especialmente deficiente.

PROGRESIÓN LENTA DE LA NEFROPATÍA En diversos estudios clínicos prospectivos, se ha investigado la forma en que repercute la regulación de la presión arterial y la limitación de las proteínas en la alimentación sobre la velocidad con la que evoluciona la insuficiencia renal. El control de la hipertensión es favorable, aunque los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB) tienen efectos muy útiles, quizá por sus acciones sobre la hemodinámica intrarrenal. Los efectos de los inhibidores de la ACE y los ARB son más pronunciados en pacientes con nefropatía diabética y en quienes no padecen diabetes, pero sí proteinuria considerable (>1 g/día). Por lo general, necesitan diuréticos y otros antihipertensivos además de los inhibidores de la ACE y los ARB para regular la hipertensión y atenuar el avance de la enfermedad. Los diuréticos también ayudan a regular el $[K^+]$ sérico.



Para una revisión más detallada, véase Bargman JM, Skorecki K: Nefropatía crónica, cap. 335, p. 1811, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

140 Diálisis

GENERALIDADES

La decisión de emprender diálisis para tratar una nefropatía terminal (ESRD; *end-stage renal disease)* suele depender de la combinación de los síntomas del paciente, cuadros coexistentes, y parámetros de estudios de laboratorio.

A menos que se identifique un donador vivo, el trasplante se difiere por necesidad, a causa de la escasez de órganos donadores de cadáver (tiempo promedio de espera, tres a seis años en la mayor parte de los centros de trasplantes). Las opciones de diálisis comprenden hemodiálisis y diálisis peritoneal (PD). Alrededor de 85% de los pacientes estadounidenses empieza con hemodiálisis.

Las indicaciones absolutas de la diálisis comprenden una sobrecarga pronunciada de volumen que no responde al tratamiento con diuréticos, hiperpotasemia o acidosis pronunciada, encefalopatía que no se puede explicar por otras causas y pericarditis u otras serositis. Otras indicaciones comprenden uremia sintomática (cap. 139) (p. ej., fatiga intratable, anorexia, disgeusia, náusea,

CUADRO 140-1 Complicaciones de la hemodiálisis

Hipotensión	Amiloidosis por diálisis
Vasculopatía acelerada	Desnutrición proteínica
Pérdida acelerada de la función renal residual	Hemorragia
Trombosis en el acceso	Respuesta anafilactoide[a]
Sepsis en el acceso o en el catéter	Trombocitopenia[b]

[a] En especial cuando se utiliza por primera vez el dializador de celulosa convencional modificado.
[b] Que acompaña al empleo de un dializador esterilizado con haz electrónico.

vómito, prurito, dificultad para mantener la atención y la concentración) y desnutrición proteínica-energética e imposibilidad de mejorar sin una causa manifiesta. No existe una concentración absoluta de creatinina sérica o de urea, una depuración de creatinina o urea o una tasa de filtración glomerular (GFR) que se utilice como criterio absoluto para iniciar la diálisis, si bien la mayoría de las personas experimenta o pronto experimentará síntomas y complicaciones cuando la GFR es menor de 10 mL/min. Sin embargo, el inicio "presintomático" de la diálisis en tales pacientes, antes que aparezcan las indicaciones clínicas, no mejora los resultados de la ESRD.

HEMODIÁLISIS

Es necesario tener acceso directo a la circulación, ya sea a través de una fístula arteriovenosa natural (que es el método preferido), por lo general en la muñeca (fístula de "Brescia-Cimino"), un injerto arteriovenoso, casi siempre de politetrafluoroetileno; un catéter intravenoso grande o un dispositivo subcutáneo que se fija al catéter intravascular. La sangre se bombea a través de fibras huecas de un riñón artificial ("dializador") y se baña con una solución que tiene una composición química favorable (isotónica, sin urea ni otros compuestos nitrogenados y por lo general con poco potasio). El potasio del dializado varía de 0 a 4 mM, según la concentración antes de la diálisis y el cuadro clínico. El Ca^{2+} del dializado suele ser de 2.5 mg/100 mL (1.25 mM), el HCO_3^- es de 35 meq/L y, el sodio, de 140 mM; éstos se pueden modificar según la situación clínica. La mayoría de los pacientes se somete a diálisis tres veces por semana, casi siempre durante tres a cuatro horas. La eficacia de la diálisis depende en gran parte de su duración, la velocidad de la circulación sanguínea, la velocidad con la que circula el dializado y la superficie del dializador.

En el **cuadro 140-1**, se presentan las complicaciones de la hemodiálisis. Muchas de éstas son consecutivas a la hemodiálisis misma como tratamiento intenso e intermitente. A diferencia del riñón natural o de la diálisis peritoneal, las dos funciones de la diálisis (esto es, eliminación de solutos y líquidos o "ultrafiltración") se llevan a cabo en un periodo relativamente corto. La circulación rápida del líquido provoca en ocasiones hipotensión, aunque el paciente no alcance el "peso seco". La hipotensión por hemodiálisis es muy común en los pacientes diabéticos cuya neuropatía evita las respuestas compensadoras (vasoconstricción y taquicardia) a la hipovolemia intravascular. Algunas veces se acompaña de confusión y otros síntomas del sistema nervioso central. El término "síndrome de desequilibrio" por diálisis se refiere a la presencia de cefalea, confusión y rara vez convulsiones al eliminar solutos de forma rápida al principio de la diálisis, antes de que el paciente se haya adaptado al procedimiento; esta complicación se puede evitar en gran parte al inducir de forma gradual la diálisis crónica en los pacientes urémicos, empezando con tratamientos de corta duración, flujo sanguíneo más lento y velocidad de flujo del dializado también más lenta.

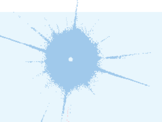
DIÁLISIS PERITONEAL

Para la DP, no es necesario contar con acceso directo a la circulación; en lugar de ello, se hace indispensable colocar un catéter peritoneal para introducir la solución del dializado en la cavidad abdominal; de esta manera se transfieren solutos (esto es, urea, potasio y otras moléculas urémicas) a través de la membrana peritoneal, que sirve como "riñón artificial". Esta solución es similar a la que se utiliza para la hemodiálisis, pero debe ser estéril y utiliza lactato en lugar de bicarbonato

CUADRO 140-2 Complicaciones de la diálisis peritoneal	
Peritonitis	Amiloidosis por diálisis
Hiperglucemia	Uremia por pérdida residual de la función renal
Hipertrigliceridemia	Depuración insuficiente por vasculopatía u otros factores
Obesidad	
Hipoproteinemia	Derrame pleural por fuga pleuroperitoneal
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Retraso en el vaciamiento del estómago

para proporcionar las bases equivalentes. La diálisis peritoneal es mucho menos eficaz para limpiar la circulación que la hemodiálisis y, por consiguiente, el tratamiento es mucho más prolongado. Por lo general, se permite que el paciente elija entre realizar su propio intercambio (2 o 3 L de dializado, cuatro a cinco veces durante el día) o utilizar un aparato durante la noche. Comparada con la hemodiálisis, la PD ofrece dos grandes ventajas: 1) independencia y flexibilidad y 2) un perfil hemodinámico más moderado.

En el **cuadro 140-2,** se describen las complicaciones. La más importante de éstas es la peritonitis. El cuadro clínico casi siempre consta de dolor abdominal y dializado turbio; el recuento de leucocitos en el líquido peritoneal suele ser >100/μL, con 50% de neutrófilos. Además de sus efectos negativos sobre la respuesta inflamatoria generalizada, la eliminación de proteínas se multiplica varias veces durante el episodio de peritonitis. Cuando es grave o prolongado, un episodio de peritonitis obliga a extraer el catéter peritoneal o incluso interrumpir este método (esto es, cambiar a hemodiálisis). Predominan los microorganismos grampositivos (en especial, *Staphylococcus aureus* y otros estafilococos); las infecciones por *Pseudomonas* u hongos (casi siempre *Candida*) tienden a ser más resistentes al tratamiento médico y por lo general obligan a extraer el catéter. Cuando se necesita un tratamiento intensivo, los antibióticos se pueden administrar por vía intravenosa o intraperitoneal.



Para una revisión más detallada, véase Liu KD, Chertow GM: Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal, cap. 336, p. 1822, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

141 Trasplante renal

Con el advenimiento de esquemas inmunodepresores más potentes y mejor tolerados y la mejoría en la supervivencia de los injertos a corto plazo, el trasplante renal sigue siendo el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con nefropatía terminal. Los resultados son mejores con trasplantes de donantes vivos, en parte debido a una mayor compatibilidad entre los tejidos y por el menor tiempo de espera; lo ideal es que estos pacientes reciban el trasplante antes de empezar con uremia sintomática o con indicaciones para recibir diálisis. Los centros de trasplantes practican ahora injertos de donantes vivos no emparentados (como los cónyuges), a menudo en "cadenas" en que participan múltiples donantes para optimizar la histocompatibilidad. La supervivencia del injerto en tales casos es mucho mayor que la observada con trasplantes obtenidos de donantes muertos, aunque menos favorable que en el caso de trasplantes de parientes vivos.

En 2011 en Estados Unidos se identificaron 55 371 individuos adultos activos en la lista de espera, elegibles para recibir riñones de un donante muerto y se hizo el trasplante en menos de 18 000

CUADRO 141-1 Algunos factores que influyen sobre la supervivencia del injerto en el trasplante renal	
Incompatibilidad HLA	↓
Sensibilización previa (anticuerpos preformados)	↓
Donante muy joven o de edad avanzada	↓
Donante de género femenino	↓
Donante de afroestadounidense (comparado con caucásico)	↓
Genotipo de donante APOL1, de riesgo (dos alelos de riego de ESRD)	↓
Receptor anciano	↑
Receptor estadounidense de raza negra (en comparación con caucásico)	↓
Diabetes en el receptor como causa de la nefropatía en etapa terminal	↓
Tiempo prolongado de "isquemia en frío"	↓
Infección de hepatitis C	↓
Receptor corpulento	↓

pacientes. Tal desequilibrio empeorará en el futuro, ante los mayores índices de obesidad y diabetes anticipables a nivel mundial. En un intento de mejorar la utilización de los riñones de donantes muertos y reducir las cifras de "desecho" de órganos, se han planteado criterios para el uso de los llamados "riñones de donante" que se obtienen con criterios expandido (ECD; *expanded criteria donor)* y riñones obtenidos de personas después de declarar su muerte de origen cardiaco (DCD; *donors after cardiac death)*. Los riñones obtenidos de ECD por lo común se usan para pacientes añosos, y para quienes esperan una evolución menos satisfactoria con la diálisis.

En el **cuadro 141-1**, se presentan los factores que repercuten en la supervivencia del injerto. Debe evitarse la transfusión sanguínea previa al trasplante, para reducir la probabilidad de sensibilización a antígenos HLA incompatibles; si la transfusión es necesaria, es preferible usar sangre radiada y reducida en leucocitos. Las contraindicaciones para el trasplante renal se describen en el **cuadro 141-2**. En general, el estándar de atención vigente es que el paciente debe tener una espe-

CUADRO 141-2 Contraindicaciones del trasplante renal
Contraindicaciones absolutas
Glomerulonefritis activa
Infección bacteriana activa o de otro tipo
Cáncer activo o muy reciente
Manifestación de sida[a]
Hepatitis activa
Enfermedades concomitantes diversas (p. ej., vasculopatía aterosclerótica avanzada)
Contraindicaciones relativas
Enfermedad psiquiátrica grave
Trastornos concomitantes de gravedad moderada
Hepatitis C con hepatitis crónica o cirrosis
Falta de cumplimiento con la diálisis o con algún otro tratamiento médico
Nefropatía primaria
Esclerosis focal primaria con recurrencia previa en el trasplante
Mieloma múltiple
Amiloidosis
Oxalosis

[a] La mayoría considera el sida manifiesto como contraindicación para el trasplante, pero cada vez es más frecuente este último en pacientes positivos para VIH.

ranza de vida mayor de cinco años para ser elegible al trasplante renal, ya que los beneficios del trasplante sólo se aprecian después del periodo perioperatorio en el cual la tasa de mortalidad es más alta que en pacientes comparables que se mantienen con diálisis.

RECHAZO

El peligro principal para el éxito a corto plazo de un trasplante renal es el rechazo inmunitario. El rechazo puede ser: 1) hiperagudo (disfunción inmediata del injerto por una sensibilidad previa) o 2) agudo (un cambio repentino de la función renal que ocurre dentro de las primeras semanas o meses). Por lo general, el rechazo se identifica al observar una elevación de la creatinina sérica, pero también provoca hipertensión, fiebre, reducción del gasto urinario y, en ocasiones, dolor a la palpación del injerto. La biopsia percutánea del riñón trasplantado confirma el diagnóstico. El tratamiento consiste en administrar "pulsos" de metilprednisolona (500 a 1 000 mg por día durante tres días). En los casos que no responden al tratamiento o en aquéllos muy graves, se puede administrar un esquema de 7 a 10 días con algún anticuerpo monoclonal contra los linfocitos T humanos.

INMUNODEPRESIÓN

La inmunodepresión de sostén consta de un esquema de tres fármacos, donde cada uno tiene como objetivo una fase distinta de la respuesta inmunitaria. Los principales fármacos que se utilizan son los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimús. Los fármacos más potentes que se administran por vía oral son los inhibidores de la calcineurina, los cuales han mejorado de forma considerable la supervivencia del injerto a corto plazo. Sus efectos adversos comprenden hipertensión, hiperpotasemia, temblor de reposo, hirsutismo, hipertrofia gingival, hiperlipidemia, hiperuricemia y gota, además de pérdida gradual de la función renal con patrones histopatológicos característicos (que también se observa en los receptores de trasplantes de corazón e hígado). En fecha reciente, la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos aprobó el uso de belatacept, un nuevo anticuerpo antagonista coestimulador, como un recurso nuevo para evitar la toxicidad a largo plazo de los inhibidores de calcineurina. El perfil de efectos adversos del tacrolimús es similar al de la ciclosporina, pero hay mayor riesgo de hiperglucemia, menor riesgo de hipertensión y caída de pelo ocasional en lugar de hirsutismo.

Con frecuencia, se usa prednisona al mismo tiempo que ciclosporina, por lo menos durante los primeros meses después de haber logrado que el trasplante funcione de forma adecuada. Algunos efectos adversos de la prednisona son hipertensión, intolerancia a la glucosa, rasgos cushingoides, osteoporosis, hiperlipidemia, acné, depresión y otros trastornos emocionales. Algunos centros asistenciales han adoptado regímenes inmunodepresores "sin corticosteroides" para evitar los efectos adversos de la prednisona.

El micofenolato mofetilo ha resultado ser más eficaz que la azatioprina cuando se combina con inhibidores de calcineurina y prednisona. Sus principales efectos adversos son de tipo digestivo (por lo general, diarrea); algunos pacientes manifiestan leucopenia y trombocitopenia en menor grado.

El sirolimús es un nuevo inmunodepresor que se utiliza a menudo combinado con otros fármacos, sobre todo cuando se suspenden o se reduce la dosis de los inhibidores de la calcineurina. Sus efectos secundarios comprenden hiperlipidemia y úlceras bucales.

OTRAS COMPLICACIONES

Dos complicaciones importantes del trasplante renal son las infecciones y las neoplasias. Las infecciones son frecuentes en los pacientes con inmunodepresión pronunciada (p. ej., receptores de un trasplante de cadáver con múltiples episodios de rechazo que necesitan dosis de esteroides o tratamiento con anticuerpos monoclonales). El microorganismo causal depende en parte de las características del donante y del receptor y el tiempo transcurrido desde el trasplante (cuadro 141-3). Durante el primer mes, predominan las bacterias. Después de un mes, aumenta el riesgo de infección generalizada por citomegalovirus (CMV), en especial en los receptores sin contacto previo

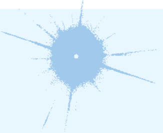
CUADRO 141-3 Infecciones oportunistas más frecuentes en receptores de trasplante renal

Peritrasplante (<1 mes)	Tardías (>6 meses)
Infecciones de la herida	*Aspergillus*
Virus herpes	*Nocardia*
Candidosis bucal	Virus BK (polioma)
Infección de vías urinarias	Herpes zóster
Tempranas (1-6 meses)	Hepatitis B
Pneumocystis carinii	Hepatitis C
Citomegalovirus	
Legionella	
Listeria	
Hepatitis B	
Hepatitis C	

cuyo donante era positivo para CMV. El empleo profiláctico de ganciclovir o valaciclovir reduce el riesgo de padecer una infección por el CMV. Posteriormente aumenta el riesgo de sufrir infecciones micóticas, sobre todo en los pacientes en los cuales no se puede reducir de manera gradual la prednisona a <20 a 30 mg/día. La administración diaria de una dosis baja de trimetoprim-sulfametoxazol ayuda a reducir el riesgo de infección por *Pneumocystis carinii*.

El grupo polioma de los virus DNA (BK, JC, SV40) puede activarse por inmunodepresión. La reactivación de BK se vincula con un patrón típico de inflamación renal, nefropatía por BK, que genera lesión del aloinjerto; dentro del tratamiento, se debe reducir la inmunodepresión para ayudar a eliminar al virus reactivado.

La principal complicación neoplásica del trasplante renal es la enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr, sobre todo en los pacientes que reciben tratamiento policlonal (globulina antilinfocítica, utilizada en algunas instituciones para inducir la inmunodepresión) o con anticuerpos monoclonales. En este grupo, también es más frecuente el linfoma no Hodgkin y el carcinoma espinocelular.



Para una revisión más detallada, véase Azzi J, Milford EL, Sayegh MH, Chandraker A: Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal, cap. 337, p. 1825, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

142 Glomerulopatías

GLOMERULONEFRITIS AGUDA

A menudo ésta se denomina "síndrome nefrítico". Se caracteriza por la aparición, a lo largo de varios días, de hiperazoemia, hipertensión, edema, hematuria, proteinuria y, en ocasiones, oliguria. El paciente retiene sal y agua por una disminución de la tasa de filtración glomerular (GFR) y a veces puede provocar congestión circulatoria. La presencia de cilindros de eritrocitos en el análisis

CUADRO 142-1 Causas de glomerulonefritis aguda

I. Infecciones
   A. Glomerulonefritis posestreptocócica[a]
   B. Glomerulonefritis posinfecciosa no estreptocócica
      1. Bacteriana: endocarditis infecciosa, "nefritis por comunicación arteriovenosa", septicemia, neumonía neumocócica, fiebre tifoidea, sífilis secundaria, meningococemia
      2. Viral: hepatitis B, mononucleosis infecciosa, parotiditis, sarampión, varicela, viruela, virus ECHO y coxsackievirus
      3. Parasitaria: paludismo, toxoplasmosis
      4. Glomerulonefritis posinfecciosa con predominio de IgA, por lo común después de infección por estafilococos.

II. Enfermedades de varios órganos y sistemas: lupus eritematoso sistémico, vasculitis, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Goodpasture

III. Glomerulopatías primarias: glomerulonefritis mesangiocapilar, enfermedad de Berger (nefropatía por IgA), glomerulonefritis proliferativa mesangial "pura"

IV. Diversas: síndrome de Guillain-Barré, radioterapia de un tumor de Wilms, autoadministración de la vacuna contra difteria-tos ferina-tétanos, enfermedad del suero

[a] La causa más frecuente.
Fuente: RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

general de orina confirma el diagnóstico. Por lo general, la proteinuria es <3 g/día. La mayor parte de las glomerulonefritis agudas es mediada por mecanismos inmunitarios humorales. Su evolución clínica depende de la lesión de fondo (cuadro 142-1).

Glomerulonefritis aguda posestreptocócica

Éste es el prototipo del síndrome nefrítico y la causa más frecuente durante la infancia. Entre una y tres semanas después de una infección faríngea o cutánea por cepas "nefrógenas" de estreptococo hemolítico-β del grupo A, el paciente sufre nefritis. El diagnóstico depende de obtener un cultivo faríngeo o cutáneo positivo (si es posible), una titulación positiva de antígeno antiestreptocócico (ASO, anti-DNAsa o antihialuronidasa) e hipocomplementemia. La biopsia renal revela glomerulonefritis proliferativa difusa. El tratamiento consiste en corregir el desequilibrio hidroelectrolítico. En la mayor parte de los casos, esta enfermedad se autolimita, aunque el pronóstico es menos favorable y es más probable que persistan las anomalías urinarias en adultos.

Glomerulonefritis posinfecciosa

Aparece después de otras infecciones bacterianas, virales y parasitarias. Algunos ejemplos son endocarditis bacteriana, septicemia, hepatitis B y neumonía neumocócica. El cuadro clínico es más leve que el de la glomerulonefritis posestreptocócica. Después de infecciones por estafilococos a veces aparece glomerulonefritis posinfecciosa aguda con predominio de IgA específico, y predominio de depósitos de IgA en la inmunofluorescencia. La erradicación de la infección primaria por lo común permite la resolución de GN posinfecciosa, pero en casos graves a menudo se administran corticosteroides para no recurrir a la diálisis.

GLOMERULONEFRITIS DE EVOLUCIÓN RÁPIDA

Se define como una reducción subaguda >50% de la GFR, con datos de glomerulonefritis proliferativa; sus causas se superponen con las de otras glomerulonefritis agudas (cuadro 142-2). A grandes rasgos, se clasifica en tres subtipos principales según los datos de la biopsia renal y la fisiopatología: 1) por complejos inmunitarios, por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico (SLE); 2) "pauciinmunitaria", relacionada con anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA) y 3) vinculada con anticuerpos contra la membrana basal del glomérulo (anti-GBM), por ejemplo, en

CUADRO 142-2 Causas de glomerulonefritis rápidamente progresiva

I. Infecciones
   A. Glomerulonefritis posestreptocócica[a]
   B. Endocarditis infecciosa
   C. Infección visceral oculta
   D. Hepatitis B (con vasculitis o crioglobulinemia)
   E. Infección por VIH
   F. Hepatitis C (con crioglobulinemia, glomerulonefritis membranoproliferativa)
II. Enfermedades de aparatos y sistemas múltiples
   A. Lupus eritematoso sistémico
   B. Púrpura de Henoch-Schönlein
   C. Vasculitis necrosante generalizada (incluida la granulomatosis con poliangitis [de Wegener])
   D. Síndrome de Goodpasture
   E. Crioglobulinemia esencial mixta (IgG/IgM)
   F. Cáncer
   G. Policondritis recurrente
   H. Artritis reumatoide (con vasculitis)
III. Fármacos
   A. Penicilamina
   B. Hidralazina
   C. Alopurinol (con vasculitis)
   D. Rifampicina
   E. Cocaína adulterada con levamisol (vinculada con ANCA)
IV. Glomerulopatías idiopáticas o primarias
   A. Glomerulonefritis semilunar idiopática
      1. Tipo I: con depósitos lineales de Ig (mediada por anticuerpos contra GBM)
      2. Tipo II: con depósitos granulares de Ig (mediada por complejos inmunitarios)
      3. Tipo III: con menos o nulos depósitos de Ig ("pauciinmunitaria")
      4. Inducida por anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos, vasculitis atípica
      5. Glomerulonefritis inmunotactoide
      6. Glomerulonefritis fibrilar
   B. Superpuesta a otra glomerulopatía primaria
      1. Glomerulonefritis mesangiocapilar (membranoproliferativa) (especialmente tipo II)
      2. Glomerulonefritis membranosa
      3. Enfermedad de Berger (nefropatía por IgA)

[a] La causa más frecuente.
Abreviatura: GBM, membrana basal glomerular.
Fuente: RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

el síndrome de Goodpasture. Estas tres variedades casi siempre muestran una glomerulonefritis proliferativa semilunar típica en el estudio con microscopio óptico, pero difieren en los resultados de los componentes de inmunofluorescencia y observación con microscopio electrónico de la biopsia renal.

Lupus eritematoso sistémico

La lesión renal es secundaria al depósito de complejos inmunitarios circulantes. El cuadro clínico del SLE con o sin lesiones renales comprende artralgias, eritema cutáneo en "mariposa", serositis, alopecia (caída de pelo) y alteraciones del sistema nervioso central. También es frecuente el síndrome nefrótico con insuficiencia renal. La biopsia renal revela glomerulonefritis mesangial, focal o difusa y nefropatía membranosa. La glomerulonefritis difusa es el dato más frecuente en las series de biopsias renales y se caracteriza por la presencia de un sedimento activo, proteinuria pronunciada e insuficiencia renal progresiva, con un pronóstico sombrío. En estos pacientes, la prueba de anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-dsDNA son positivas y presentan hipocomplementemia. El tratamiento comprende glucocorticoides y fármacos citotóxicos. La opción más usual es la ciclofosfamida oral o IV mensual, casi siempre durante seis meses; los pacientes en edad reproductiva deben conservar semen y óvulos en bancos específicos. Una alternativa es el micofenolato mofetilo.

Glomerulonefritis pauciinmunitaria con anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA)

Esta enfermedad puede limitarse al riñón (glomerulonefritis pauciinmunitaria idiopática) o acompañarse de vasculitis sistémica (granulomatosis con poliangitis [Wegener] o poliarteritis nudosa microscópica). La característica principal es la presencia de ANCA circulantes. Éstos se detectan por medio de la inmunofluorescencia de los neutrófilos fijados con alcohol; el patrón "perinuclear" (pANCA) por lo general es consecutivo a la presencia de anticuerpos contra la mieloperoxidasa, mientras que el patrón "citoplásmico" (cANCA) casi siempre se debe a la reacción contra la proteinasa 3 (PR3). Es necesario confirmar el diagnóstico con un enzimoinmunoanálisis de adsorción contra los antígenos MPO y PR3, puesto que en ocasiones el patrón pANCA es generado por otros anticuerpos contra diversos componentes neutrofílicos, por ejemplo, lactoferrina; éstos no poseen la misma relación constante con la vasculitis y la glomerulonefritis pauciinmunitaria. Los títulos de anti-MPO o anti-PR3 no siempre se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

Por lo general, los pacientes manifiestan un síndrome prodrómico "pseudogripal", que comprende mialgias, fiebre, artralgias, anorexia y adelgazamiento. Algunas veces se acompaña de complicaciones cutáneas, pulmonares, de vías respiratorias altas (sinusitis) o neurológicas (mononeuritis monopléjica) a causa de la vasculitis generalizada concomitante. En especial, la capilaritis necrosante pulmonar genera hemoptisis y hemorragia pulmonar.

El tratamiento inicial estándar para la glomerulonefritis de progresión rápida relacionada con ANCA incluye metilprednisolona y ciclofosfamida; una alternativa es la eliminación más específica de los linfocitos B con rituximab, un anticuerpo anti-CD20. En algunas instituciones, también se utiliza la plasmaféresis como tratamiento inicial de los pacientes con un síndrome pulmonar-renal grave o para diferir la diálisis en los sujetos con disfunción renal grave. Los esteroides se reducen rápido, pero de manera gradual en cuanto desaparezca la inflamación aguda; la ciclofosfamida se continúa hasta conseguir una remisión estable, por lo general en tres a seis meses. Los pacientes deben recibir profilaxia contra neumonía por *Pneumocystis carinii (jiroveci)* con trimetoprim-sulfametoxazol, atovacuona o dapsona. La práctica estándar es mantener algunas formas de inmunodepresión de sostén, casi siempre por 12 a 18 meses después de lograr la remisión estable; estos fármacos incluyen metotrexato, micofenolato mofetilo y azatioprina. Sin embargo, como aspecto notable, los pacientes que reciben rituximab no necesitan la inmunodepresión con productos ingeribles en la fase de sostén, aunque a veces en ella se necesita rituximab en forma sistemática en goteo intravenoso o se repetirá la administración de dicho fármaco después de una recidiva.

Glomerulonefritis con anticuerpos contra la membrana basal glomerular

Ésta es consecutiva a la presencia de anticuerpos contra el dominio $\alpha 3$ NCI (no colagenoso) de la colágena tipo IV. El diagnóstico se establece al identificar antígenos circulantes contra la membrana

basal glomerular (GBM) y por inmunofluorescencia lineal en la biopsia renal. Algunos pacientes tienen glomerulonefritis aislada; el síndrome de Goodpasture comprende glomerulonefritis y hemorragia pulmonar. La plasmaféresis puede inducir la remisión; el pronóstico renal es peor en sujetos que requieren diálisis, que tienen >50% de formas en medialuna en la biopsia renal o con concentraciones de creatinina >5 a 6 mg/100 mL. La hemorragia pulmonar abundante se suprime con glucocorticoides IV (p. ej., 1 g/día durante tres días). Entre 10 y 15% posee también ANCA contra la mieloperoxidasa (MPO); algunos tienen evidencia de vasculitis, por ejemplo, vasculitis leucocitoclástica en la piel.

Púrpura de Henoch-Schönlein

Es una vasculitis generalizada que provoca nefropatía por IgA, púrpura, artralgias y dolor abdominal; predomina en niños. La lesión renal se manifiesta por hematuria y proteinuria. En 50% de los pacientes, se eleva la IgA sérica. La biopsia renal es útil para el diagnóstico. El tratamiento es sintomático.

SÍNDROME NEFRÓTICO

Se caracteriza por albuminuria (>3.5 g/día) e hipoalbuminemia (<30 g/L) y se acompaña de edema, hiperlipidemia y lipiduria. La excreción de proteína puede cuantificarse mediante la recolección de orina de 24 h o con la medición de las razones proteína:creatinina o albúmina:creatinina urinarias en una muestra de orina obtenida al azar. La medición de la excreción de creatinina ayuda a definir la calidad de la recolección de orina en 24 h: la excreción diaria de creatinina debe ser de 20 a 25 mg/kg de peso corporal magro en los varones y de 15 a 20 mg/kg de peso corporal magro en las mujeres. Para las muestras de orina conseguidas al azar, la proporción entre proteína o albúmina y creatinina en miligramos por 100 mL se aproxima a la excreción urinaria de proteína en 24 h, ya que la excreción de creatinina es sólo un poco >1 000 mg/día por 1.73 m^2. Por consiguiente, una proporción urinaria proteína:creatinina de 5 es congruente con 5 g/día por 1.73 m^2. La cuantificación de la excreción urinaria de proteína en muestras de orina tomadas al azar casi se sustituyó ya por las recolecciones formales de orina por 24 h debido a la mayor facilidad y a la necesidad de verificar la recolección completa en 24 h. La proporción proteína total:creatinina no detecta la microalbuminuria, una magnitud de excreción de albúmina inferior al nivel de detección de las pruebas para proteína total; por tanto, es preferible la medición de la proporción urinaria albúmina:creatinina como herramienta para detección de la proteinuria menor.

Además del edema, las complicaciones del síndrome nefrótico incluyen trombosis de la vena renal y otros episodios tromboembólicos, infección, deficiencia de vitamina D, desnutrición proteínica y toxicidad farmacológica por la unión disminuida con proteínas.

En los adultos, la causa más frecuente de síndrome nefrótico es la diabetes. Pocos casos son consecutivos a SLE, amiloidosis, fármacos, neoplasias u otras enfermedades (cuadro 142-3). Por

CUADRO 142-3 Causas de síndrome nefrótico

Causas sistémicas	Glomerulopatía
Diabetes mellitus: SLE, amiloidosis, nefropatía por VIH	Membranosa Enfermedad de cambios mínimos
Fármacos: oro, penicilamina, probenecid, heroína, NSAID, pamidronato, interferones	Glomeruloesclerosis focal
Infecciones: endocarditis bacteriana, hepatitis B, infecciones de la comunicación arteriovenosa, sífilis, paludismo, esquistosomiosis hepática	Glomerulonefritis membranoproliferativa
Cáncer: mieloma múltiple, enfermedad por depósitos de cadenas ligeras, linfoma de Hodgkin y otros linfomas, leucemia, cáncer de mama y del tubo digestivo	Glomerulonefritis mesangioproliferativa Glomerulonefritis inmunotactoide y fibrilar

Abreviaturas: NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; SLE, lupus eritematoso sistémico.
Fuente: Modificado de RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

exclusión, el resto es idiopático. Con excepción de la neuropatía diabética, se necesita una biopsia renal para establecer el diagnóstico y el tratamiento de síndrome nefrótico.

Enfermedad de cambios mínimos

Es la causa de 10 a 15% de los casos de síndrome nefrótico idiopático en adultos y de 70 a 90% en niños. La presión arterial es normal; la GFR es normal o ligeramente reducida; el sedimento urinario presenta pocas alteraciones o revela unos cuantos eritrocitos. En adultos, la selectividad proteínica es variable. En algunos casos, existe el antecedente reciente de una rinofaringitis, alguna alergia o la aplicación de una vacuna; los antiinflamatorios no esteroideos provocan enfermedad de cambios mínimos con nefritis intersticial. Rara vez surge insuficiencia renal aguda, en especial entre personas de edad avanzada. La biopsia renal revela sólo fusión del pedicelo en el análisis con microscopio electrónico. Cuando la proteinuria remite con los glucocorticoides, significa que el pronóstico es bueno; en las recurrencias, algunas veces es necesario administrar citotóxicos. Rara vez degenera a insuficiencia renal. Habrá que sospechar esclerosis focal en casos que son resistentes a la corticoterapia; hay mayor posibilidad de que tales pacientes evolucionen y lleguen a la fase terminal de la nefropatía (ESRD). Hay mayor posibilidad de que los niños con MCD/FSGS esteroidorresistentes tengan alguna causa genética primaria.

Glomerulonefritis membranosa

Se caracteriza por la presencia de depósitos subepiteliales de IgG; provoca casi 30% de los casos de síndrome nefrótico en el adulto. Estos pacientes manifiestan edema y proteinuria nefrótica. La presión arterial, la GFR y el sedimento urinario suelen ser normales al principio. Más adelante aparece hipertensión, insuficiencia renal leve y un sedimento urinario alterado. Se acompaña de trombosis de la vena renal con más frecuencia que los demás tipos de síndrome nefrótico. Se deben buscar determinadas causas de fondo, como SLE, hepatitis B y tumores sólidos, así como exposición a dosis elevadas de captoprilo o penicilamina. La mayor parte de las personas con glomerulonefritis membranosa idiopática tienen en la circulación autoanticuerpos contra la fosfolipasa A_2 de tipo M (PLA_2R; *phospholipase A_2*), que se expresa en los podocitos glomerulares. También hay que medir en forma seriada los títulos de PLA_2R durante el tratamiento o utilizarlo como un medio sistemático para detectar GN membranosa idiopática en el síndrome nefrótico. Algunos casos degeneran en nefropatía en etapa terminal (ESRD); sin embargo, entre 20 y 33% experimenta una remisión espontánea. El género masculino, la edad avanzada, la hipertensión y la persistencia de proteinuria importante (>6 g/día) aumentan el riesgo de glomerulonefritis progresiva. Es motivo de controversia cuál es el mejor tratamiento inmunodepresor. Los glucocorticoides aislados carecen de eficacia. Los fármacos citotóxicos fomentan una remisión completa o parcial en algunos pacientes, al igual que la ciclosporina. Se ha observado que el tratamiento contra los anticuerpos CD20 con rituximab es bastante prometedor, lo cual concuerda con la participación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos en la fisiopatología. Otro factor importante en el tratamiento es reducir la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o con antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB). En casi 7% de las personas con nefropatía membranosa se observan trastornos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda o de venas renales y otras más); el elemento independiente de mayor importancia que anticipa el riesgo de trombosis venosa es la hipoalbuminemia. No se recomienda usar anticoagulantes como modalidad profiláctica en todos los pacientes, aunque hay que pensar en su uso en personas con alto riesgo de trombosis venosa (albúmina <2.0 g/100 mL), con un riesgo pequeño o intermedio de presentar hemorragias.

Glomeruloesclerosis focal (FGS)

Puede ser primaria o secundaria. La primaria tiende a ser más aguda, de manera similar a la enfermedad de cambios mínimos, pero se acompaña además de hipertensión, insuficiencia renal y hematuria. Comprende además fibrosis de ciertas porciones de algunos glomérulos (principalmente yuxtamedulares) y se observa en casi 35% de los pacientes con síndrome nefrótico. Hay varios subtipos patológicos de FGS idiopática, con implicaciones pronósticas. En particular, la variante

"glomerulopatía colapsante" tiene rasgos patológicos similares a los de la nefropatía relacionada con VIH (HIVAN); ambas nefropatías causan enfermedad de progresión rápida.

Las personas de raza negra tienen una frecuencia desproporcionada de FGS, HIVAN y otra nefropatía no diabética, con mayor incidencia, susceptibilidad más alta (nefropatía por VIH) y un riesgo mucho mayor de generar ESRD. En fecha reciente, con este aumento del riesgo genético se vincularon las modalidades "específicas de raza negra" en el gen *APOL1*, que codifica la apolipoproteína L1 expresada en los podocitos glomerulares.

El tratamiento de la FGS primaria comienza con un ciclo prolongado de esteroides; remite en menos de 50% de los pacientes. La ciclosporina es un tratamiento alternativo para mantener la remisión y en los pacientes que son resistentes a los esteroides. Al igual que en otras glomerulopatías, la reducción de la proteinuria con inhibidores de la ACE o con los ARB o ambos, constituye también un componente importante del tratamiento; por último, en algunos casos la FGS recurre después del trasplante renal, lo cual origina pérdida del aloinjerto.

La FGS secundaria también aparece durante el estadio final de cualquier tipo de nefropatía que se acompañe de destrucción de nefronas (p. ej., glomerulonefritis predisponente, pielonefritis, reflujo vesicoureteral). El tratamiento incluye medidas antiproteinúricas con inhibición de la ACE y control de la presión arterial. Los glucocorticoides no son beneficiosos en la FGS secundaria. Las causas primarias y secundarias casi siempre se pueden distinguir con base en la anamnesis, el tamaño renal, los datos de la biopsia y las características que la acompañan.

Glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN)

La expansión y la proliferación mesangial se extienden hasta el asa capilar. Se conocen dos variantes ultraestructurales. En la MPGN tipo I aparecen depósitos electrodensos subendoteliales; se deposita C3 formando un patrón granular, lo cual indica su patogenia inmunitaria y se acompaña o no de IgG y los primeros componentes del complemento. En la MPGN tipo II, la lámina densa de la GBM se transforma en una estructura electrodensa, al igual que la membrana basal de la cápsula de Bowman y los túbulos. Aparece C3 de manera irregular en la GBM. Se acompaña de pequeñas cantidades de IgG (por lo general, IgM), pero no se observan los primeros componentes del complemento.

Las personas con MPGN pueden tener también mutaciones genéticas en los componentes del complemento o en los factores que los regulan. Se ha planteado reclasificar a MPGN, en enfermedad mediada por inmunoglobulina (inducida por la vía clásica de complemento) y enfermedad no mediada por ella (inducida por la vía alternativa de complemento).

La concentración de complemento sérico disminuye. La MPGN predomina en adultos jóvenes. La presión arterial y la GFR son anormales y el sedimento urinario es activo. En algunos, aparece nefritis aguda o hematuria. En el SLE y el síndrome hemolítico-urémico se observan lesiones similares. La infección con el virus de la hepatitis C (HCV) se vincula con MPGN, a menudo con crioglobulinemia acompañante. Se han usado glucocorticoides, fármacos citotóxicos y plasmaféresis con éxito limitado; el rituximab es un recurso terapéutico nuevo con mayor eficacia evidente. Hay que pensar en el uso de un régimen antiviral sin interferón, de acción directa, en quienes tienen MPGN, vasculitis crioglobulinémica, o ambas entidades, dependientes de infección por HCV, como tratamiento primario, o una vez que se logró controlar con el uso de rituximab la vasculitis, MPGN o ambas entidades.

Nefropatía diabética

Ésta es la causa más frecuente de síndrome nefrótico. La duración previa de la diabetes mellitus (DM) es variable, pero en la DM tipo 1, la proteinuria puede aparecer hasta 10 o 15 años después del inicio de la diabetes, progresar a síndrome nefrótico y luego provocar insuficiencia renal en los siguientes tres a cinco años. La retinopatía es casi universal en los diabéticos tipo I con nefropatía, tanto que la ausencia de retinopatía debe llevar a considerar otra lesión glomerular (p. ej., nefropatía membranosa). En contraste, sólo aproximadamente 60% de los diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética tiene retinopatía. Las manifestaciones clínicas incluyen proteinuria, hipertensión progresiva e insuficiencia renal progresiva. Los cambios patológicos incluyen esclerosis mesangial; glomeruloesclerosis difusa o nodular (de Kimmelstiel-Wilson) o ambas. Sin embargo, los pacientes

CUADRO 142-4 Valoración del síndrome nefrótico

Muestra de orina obtenida al azar para cuantificar proteína y creatinina
Albúmina sérica, colesterol, complemento
Electroforesis de proteínas urinarias
Descartar SLE, diabetes mellitus
Buscar exposición a fármacos
Biopsia renal
Descartar cáncer (en personas de edad avanzada con glomerulonefritis membranosa o enfermedad de cambios mínimos)
Descartar trombosis de la vena renal (cuando hay glomerulonefritis membranosa o síntomas de embolia pulmonar)

Abreviatura: SLE, lupus eritematoso sistémico.

rara vez se someten a biopsia renal; en la medida que la medición anual de la excreción urinaria de albúmina es una práctica sistemática en todos los diabéticos, la evolución del padecimiento es un componente importante del diagnóstico. Por lo general, los individuos progresan de la microalbuminuria (30 a 300 mg/24 h) a la proteinuria positiva con tira reactiva (albuminuria >300 mg) y luego avanzan a la proteinuria manifiesta y la nefropatía crónica. No obstante, la proteinuria puede ser muy variable en la nefropatía diabética, la cual quizá sea hasta de 25 g/24 h en ausencia de insuficiencia renal intensa o tal vez sea moderada y estable en la insuficiencia renal progresiva.

El tratamiento con inhibidores de la ACE retrasa el inicio de la nefropatía y de la ESRD en diabéticos tipo 1 con microalbuminuria o función renal decreciente o ambas y debe instituirse en todas las personas que toleren esa clase de fármacos. Si un paciente tratado con un inhibidor de la ACE manifiesta tos, la siguiente mejor elección es un ARB. Los diabéticos tipo 2 con microalbuminuria o proteinuria pueden tratarse con inhibidores de la ACE o ARB. La hipopotasemia, la hipotensión y la agravación de la GFR limitan el tratamiento con uno o varios fármacos inhibidores del RAA. Si surge hiperpotasemia y no puede controlarse con: 1) optimización del control de la glucosa; 2) diuréticos de asa (si son adecuados) o 3) tratamiento de la acidosis metabólica (si la hay), está indicado el control estricto de la presión arterial con fármacos alternativos.

En el **cuadro 142-4,** aparece la valoración del síndrome nefrótico.

ANOMALÍAS URINARIAS ASINTOMÁTICAS

La proteinuria en los límites no nefróticos y la hematuria que no se acompaña de edema, reducción de la GFR o hipertensión son consecutivas a múltiples causas (**cuadro 142-5**).

Nefropatía con membrana basal delgada

También conocida como hematuria familiar benigna, provoca hasta 25% de los casos de hematuria pura, sostenida sin proteinuria. Se caracteriza por adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular en la biopsia renal, con muy pocos cambios adicionales. Puede ser hereditaria por un defecto de la colágena tipo IV. Estos pacientes muestran hematuria glomerular persistente con proteinuria mínima. El pronóstico renal es motivo de controversia, pero al parecer es relativamente benigno.

Nefropatía por IgA

Es otra causa muy frecuente de hematuria recurrente de origen glomerular; predomina en varones jóvenes. Se acompaña de episodios de hematuria macroscópica con síntomas pseudogripales, sin eritema cutáneo, dolor abdominal o artritis. En la biopsia renal, se observan depósitos mesangiales difusos de IgA, a menudo con una menor cantidad de IgG, casi siempre por C3 y properdina, pero no por C1q o C4. El pronóstico es variable; 50% genera nefropatía terminal en los siguientes 25 años; quienes tienen mayor riesgo son los varones con hipertensión y proteinuria acentuada. No se han demostrado los buenos resultados de los glucocorticoides y otros inmunodepresores, salvo en

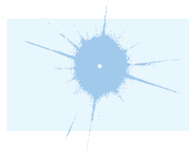
CUADRO 142-5 Causas glomerulares de las anomalías urinarias asintomáticas

I. Hematuria con o sin proteinuria
   A. Glomerulopatías primarias
      1. Enfermedad de Berger (nefropatía por IgA)[a]
      2. Glomerulonefritis mesangiocapilar
      3. Otras hematurias glomerulares acompañadas de proliferación "pura" del mesangio, glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria u otras lesiones
      4. Glomerulopatía con "membrana basal delgada" (¿síndrome de Alport atípico?)
   B. Acompañada de otras enfermedades de aparatos y sistemas múltiples o padecimientos hereditarios
      1. Síndrome de Alport y otras hematurias familiares "benignas"
      2. Enfermedad de Fabry
      3. Enfermedad de células falciformes
   C. Acompañada de infecciones
      1. Glomerulonefritis posestreptocócica en involución
      2. Otras glomerulonefritis posinfecciosas
II. Proteinuria no nefrótica pura
   A. Glomerulopatías primarias
      1. Proteinuria "ortostática"
      2. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
      3. Glomerulonefritis membranosa
   B. Acompañada de otras enfermedades de aparatos y sistemas múltiples o heredofamiliares
      1. Diabetes mellitus
      2. Amiloidosis
      3. Síndrome onicorrotuliano

[a] El más frecuente.
Fuente: RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

pacientes con glomerulonefritis de progresión rápida. En un estudio clínico con asignación al azar que utilizó complementos de aceite de pescado, se observaron beneficios terapéuticos moderados. Rara vez recurre en los aloinjertos.

Glomerulopatía con enfermedades de varios órganos o sistemas (cuadro 142-6)



Para una revisión más detallada, véase Lewis JB, Neilson EG: Glomerulopatías, cap. 338, p. 1831, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

CUADRO 142-6 Datos serológicos en algunas enfermedades que abarcan aparatos y sistemas múltiples y que causan glomerulopatía

Enfermedad	C3	Ig	FANA	Anti-dsDNA	Anti-GBM	Cryo-Ig	CIC	ANCA
SLE	↓	↑ IgG	+++	++	–	++	+++	±
Síndrome de Goodpasture	–	–	–	–	+++	–	±	+ (10–15%)
Púrpura de Henoch-Schönlein	–	↑IgA	–	–	–	±	++	–
Poliarteritis	↓↑	IgG	+	±	–	++	+++	+++
Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)	↓↑	↑ IgA, IgE	–	–	–	±	++	+++
Crioglobulinemia	↓	± ↓↑ IgG IgA, IgD	–		–	+++	++	–
Mieloma múltiple	–	IgE	–		–	+	–	–
Macroglobulinemia de Waldenström	–	↑ IgM	–	–	–	–	–	–
Amiloidosis	–	± Ig	–	–	–	–	–	–

Abreviaturas: ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos; anti-dsDNA, anticuerpos contra DNA bicatenario (natural); anti-GBM, anticuerpos contra los antígenos de la membrana basal glomerular; CIC, complejos inmunitarios circulantes; crio-Ig, crioinmunoglobulina; C3, componente 3 del complemento; FANA, análisis de anticuerpos fluorescentes antinucleares; Ig, concentración de inmunoglobulinas; SLE, lupus eritematoso sistémico; -, normal; +, en ocasiones ligeramente anormal; ++, a menudo anormal; +++, muy anormal.
Fuente: RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

143 Nefropatías tubulares

Las nefropatías tubulointersticiales constituyen un grupo diverso de enfermedades agudas y crónicas, hereditarias y adquiridas que afectan a los túbulos renales y a las estructuras de sostén (cuadro 143-1). Desde el punto de vista funcional, son secundarias a gran variedad de fenotipos fisiológicos, incluida la diabetes insípida (DI) nefrógena con poliuria, la acidosis metabólica sin desequili-

CUADRO 143-1 Principales causas de nefropatía tubulointersticial

Sustancias tóxicas	
Toxinas exógenas	Toxinas metabólicas
Nefropatía por analgésicos[a]	Nefropatía aguda por ácido úrico
Nefropatía por plomo	Nefropatía por gota[a]
Nefropatía por herbolaria china	Nefropatía hipercalcémica
Nefropatía endémica balcánica	Nefropatía hipopotasémica
Nefrotoxinas diversas (p. ej., antibióticos, ciclosporina, medios de contraste radiográficos, metales pesados)[a,b]	Toxinas metabólicas diversas (p. ej., hiperoxaluria, cistinosis, enfermedad de Fabry)
Neoplasias	
Linfoma	
Leucemia	
Mieloma múltiple (nefropatía por cilindros, amiloidosis primaria)	
Enfermedades inmunitarias	
Nefritis intersticial aguda alérgica[a,b]	Rechazo de un trasplante
Síndrome de Sjögren	Nefropatía por VIH
Amiloidosis	
Alteraciones vasculares	
Nefroesclerosisarteriolar[a]	Nefropatía por enfermedad de células falciformes
Ateroembolias	Necrosis tubular aguda[a,b]
Nefropatías hereditarias	
Enfermedades acompañadas de insuficiencia renal	Nefropatías tubulares hereditarias
Enfermedad renal poliquística autosómica dominante Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva	Síndrome de Bartter (alcalosis hipopotasémica hereditaria)
Nefropatía quística medular Nefritis hereditaria (síndrome de Alport)	Síndrome de Gitelman (alcalosis hipopotasémica hereditaria)
	Pseudohipoaldosteronismo tipo I (hipotensión, pérdida de sal e hiperpotasemia)
	Pseudohipoaldosteronismo tipo II (hipertensión hereditaria e hiperpotasemia)
	Síndrome de Liddle (hipertensión e hipopotasemia)
	Hipomagnesemia hereditaria

(*continúa*)

CUADRO 143-1 Principales causas de nefropatía tubulointersticial (*Continuación*)

Lesiones infecciosas	
	Diabetes insípida nefrógena hereditaria
	Ligada al cromosoma X (disfunción de los receptores de AVP)
	Autosómica (disfunción de acuaporina 2)
Lesiones infecciosas	
Pielonefritis aguda[a,b]	
Pielonefritis crónica	
Enfermedades diversas	
Obstrucción crónica de las vías urinarias[a]	
Reflujo vesicoureteral[a]	
Nefritis por radioterapia	

[a] Frecuente.
[b] Por lo general, aguda.

brio aniónico, la pérdida de sal y la hipopotasemia o la hiperpotasemia. Con frecuencia, se acompaña de hiperazoemia por fibrosis glomerular o isquemia. Comparadas con las glomerulopatías, la proteinuria y la hematuria son menos notorias y la hipertensión es menos frecuente. En el cuadro 143-2, se enumeran las consecuencias funcionales de la disfunción tubular.

CUADRO 143-2 Disfunción del transporte en la nefritis tubulointersticial

Defecto	Causa(s)
Reducción de la GFR[a]	Obliteración de la microvasculatura y obstrucción de los túbulos
Síndrome de Fanconi	Lesión por resorción tubular proximal de solutos, en especial glucosa, aminoácidos y fosfato; en ocasiones, se acompaña de hipouricemia, acidosis tubular proximal, proteinuria de bajo peso molecular
Acidosis hiperclorémica[a]	1. Reducción en la producción (CKD) o la excreción (hiperpotasemia) de amoniaco 2. Incapacidad para acidificar el líquido del conducto colector (acidosis tubular renal distal) 3. Eliminación proximal de bicarbonato (RTA proximal)
Poliuria, isostenuria[a]	Lesión de los túbulos medulares (rama ascendente o túbulo colector grueso) y de la vasculatura
Alcalosis hipopotasémica	Lesión o disfunción hereditaria del segmento grueso de la rama ascendente o el túbulo contorneado distal (síndromes de Bartter y Gitelman)
Pérdida de magnesio	Daño o disfunción hereditaria al segmento grueso de la rama ascendente o los túbulos contorneados distales
Hiperpotasemia[a]	Defectos en la secreción de potasio, incluida resistencia a la aldosterona
Eliminación de sal	Lesión tubular distal con resorción deficiente de sodio

[a] Frecuente.
Abreviaturas: CKD, nefropatía crónica; GFR, tasa de filtración glomerular; RTA, acidosis tubular renal.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Los fármacos constituyen la causa principal de este tipo de insuficiencia renal, que por lo general se identifica por la elevación gradual de la creatinina sérica al menos varios días después de haber instituido algún tratamiento y en ocasiones se acompaña de fiebre, eosinofilia, exantema y artralgias. En los pacientes que se han sensibilizado previamente al fármaco causal, la disfunción renal es instantánea; esto se observa principalmente con la rifampicina, con la cual el tratamiento intermitente o interrumpido provoca nefritis intersticial aguda (AIN). Además de hiperazoemia, el paciente revela datos de disfunción tubular (p. ej., hiperpotasemia, acidosis metabólica). En los análisis de orina se pueden identificar hematuria, piuria, cilindros leucocíticos y eosinofiluria con la tinción de Hansel o de Wright; como aspecto notable, no obstante, la eosinofiluria no es específica de AIN y aparece con otras causas de daño renal agudo (AKI; *acute kidney injury)* incluidos ateroémbolos; la búsqueda de eosinófilos en orina no constituye un método diagnóstico útil.

En el **cuadro 143-3,** se presentan los fármacos que suelen causar AIN. Algunos tienen una proclividad especial para generar AIN, por ejemplo, la nafcilina; no obstante, existen otras causas menos frecuentes provenientes de algunas publicaciones de casos, de manera que se necesita una anamnesis detallada además de una revisión bibliográfica para poder relacionarla con este tipo de nefritis. Muchos fármacos, en especial los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), producen una lesión glomerular similar a la enfermedad de cambios mínimos, además de AIN; estos pacientes por lo general padecen proteinuria de tipo nefrótico, frente a la proteinuria moderada que suele acompañar a la nefropatía tubulointersticial.

La disfunción renal en la AIN farmacológica suele mejorar una vez que se suspende el fármaco causal, pero la recuperación total a menudo se retrasa y es incompleta. En diversos estudios no comparativos, se ha observado que los glucocorticoides fomentan una recuperación anticipada de la función renal y reducen la fibrosis; por lo general, este tratamiento se utiliza sólo para evitar o reducir la duración de la diálisis en los pacientes que no responden a la suspensión del fármaco.

Ciertas infecciones generalizadas también se acompañan de AIN, como la leptospirosis, la infección por *Legionella* y la estreptococosis. Puede haber nefritis intersticial caracterizada por un infil-

CUADRO 143-3 Causas de nefritis intersticial aguda

Fármacos (70%, antibióticos en 33% de los casos)
Antibióticos
Meticilina, nafcilina, oxacilina
Rifampicina
Penicilinas, cefalosporinas
Ciprofloxacina
Sulfametoxazol y otras sulfonamidas
Inhibidores de la bomba de protones, p. ej., omeprazol
Antagonistas H_2, p. ej, cimetidina
Alopurinol
5-aminosalicilatos
NSAID, incluidos los inhibidores de COX-2
Infecciones (16%)
Leptospirosis, *Legionella*, estreptococos, tuberculosis
Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (TINU) (5%)
Idiopática (8%)
Sarcoidosis (1%)
Enfermedad sistémica relacionada con IgG4

Abreviaturas: COX2, ciclooxigenasa 2; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

trado denso de células plasmáticas que expresan IgG4 como parte de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4; es variable la presencia concurrente de pancreatitis, fibrosis retroperitoneal y sialoadenitis esclerosante crónica. El síndrome de Sjögren también puede acompañarse de nefritis tubulointersticial aguda. Por último, el síndrome de nefritis tubulointersticial con uveítis (TINU) constituye otra variedad de AIN que cada vez se observa más. Además de la uveítis, que puede preceder o aparece después de la nefritis en los pacientes con este síndrome, son comunes diversos signos y síntomas sistémicos, como pérdida de peso, fiebre, malestar general, artralgias y velocidad de eritrosedimentación acelerada. El problema renal casi siempre se autolimita y los pacientes con una variedad progresiva suelen tratarse con prednisona.

NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

La nefropatía por analgésicos constituye una causa importante de nefropatía crónica consecutiva a los efectos acumulados (tanto en cantidad como en duración) de los analgésicos combinados, casi siempre fenacetina y ácido acetilsalicílico. En Australia y Nueva Zelanda, es una causa más frecuente de nefropatía en etapa terminal (ESRD) que en otras regiones del mundo por el mayor consumo *per capita* de analgésicos en esta región. En algunos casos, se forma un carcinoma de células de transición. Se debe sospechar la posibilidad de nefropatía por analgésicos en pacientes con antecedente de cefalea crónica o dorsalgia con nefropatía crónica (CKD) inexplicable. Algunas manifestaciones son necrosis papilar, cálculos, piuria estéril e hiperazoemia.

Existe una variedad grave de fibrosis tubulointersticial crónica que se ha vinculado con el consumo de ciertos fármacos de herbolaria china, que suelen utilizarse como parte de un régimen alimenticio; la nefropatía endémica balcánica (BEN) está limitada, desde el punto de vista geográfico, a pacientes de esta región del sureste de Europa y comparte ciertas similitudes con la nefropatía por herbolaria china. Se cree que estas enfermedades son consecutivas a la exposición al ácido aristolóquico u otras plantas endémicas (en la BEN) y por ciertas sustancias tóxicas médicas (los supresores del apetito fenfluramina y dietilpropión, en el caso de la nefropatía por herbolaria china). Al igual que las nefropatías por analgésicos, estos síndromes se caracterizan por una frecuencia elevada de cáncer genitourinario.

El tratamiento prolongado con litio también puede causar nefritis tubulointersticial crónica, a menudo acompañada de DI nefrógena que persiste después de suspender el fármaco. Si es factible, los pacientes que reciben tratamiento con litio y generan CKD deben cambiar a otros fármacos para controlar la enfermedad psiquiátrica (p. ej., ácido valproico). El tratamiento combinado con litio y amilorida puede evitar la diabetes insípida nefrógena en los pacientes mencionados, al antagonizar la penetración de dicho ion, en las células principales a través del conducto de sodio sensible a amilorida; sin embargo, no se han hecho estudios a largo plazo sobre la administración concomitante de dicho fármaco en la génesis o la evolución de CKD.

Algunas causas metabólicas de nefritis intersticial crónica son hipercalcemia (con nefrocalcinosis), oxalosis (primaria o secundaria, esto es, con nefritis intersticial e hiperabsorción de oxalato de los alimentos), hipopotasemia e hiperuricemia o hiperuricosuria. La histopatología renal de la hipopotasemia crónica comprende una vacuolización tubular renal proximal relativamente específica, nefritis intersticial y quistes renales; se ha descrito insuficiencia renal tanto crónica como aguda. También puede haber nefritis intersticial crónica con diversas enfermedades generalizadas, como sarcoidosis, síndrome de Sjögren o después de radioterapia o quimioterapia (p. ej., ifosfamida, cisplatino).

INMUNOGLOBULINAS MONOCLONALES Y NEFROPATÍA

Las inmunoglobulinas monoclonales generan diversas manifestaciones renales (cuadro 143-4), de las cuales la más frecuente es la nefropatía con cilindros relacionada con mieloma. Las características fisicoquímicas de las cadenas ligeras o pesadas de las inmunoglobulinas monoclonales definen el fenotipo clínico en cada paciente, principalmente la nefropatía con cilindros, la nefropatía por depósito de cadenas ligeras y la amiloidosis primaria. En la nefropatía con cilindros, las cadenas ligeras filtradas se reúnen y esto origina obstrucción tubular, lesión tubular e inflamación intersticial. Estos pacientes manifiestan CKD o AKI; dos factores predisponentes importantes en la nefropatía aguda por cilindros son hipercalcemia e hipovolemia.

CUADRO 143-4 Nefropatías relacionadas con inmunoglobulinas monoclonales

Enfermedad	Observaciones
Nefropatía por cilindros	Es la causa más frecuente de CKD en el mieloma Obstrucción tubular con cadenas ligeras Inflamación intersticial Insuficiencia renal aguda o crónica
Nefropatía por depósito de cadenas ligeras	Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica; casi 40% de los pacientes padece mieloma concomitante
Nefropatía por depósito de cadenas pesadas	Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica
Enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal	Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica
Amiloidosis primaria	Síndrome nefrótico, trastornos cardiacos-endocrinos-neuropáticos Casi 10% de los pacientes padece mieloma concomitante Disfunción tubular renal (RTA, DI neurógena y otras)
Hipercalcemia	Con mieloma
Síndrome de hiperviscosidad	Con macroglobulinemia de Waldenström
Síndrome de Fanconi	Glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia, ± hipouricemia, acidosis tubular renal proximal y otras

Abreviaturas: CKD, nefropatía crónica; DI, diabetes insípida; RTA, acidosis tubular renal.

Para diagnosticar nefropatía por cilindros es necesario identificar las cadenas ligeras monoclonales en suero u orina, casi siempre por medio de electroforesis de proteínas e inmunofijación. En esta enfermedad, el análisis para encontrar proteínas urinarias por medio de tira reactiva es negativo, a pesar de la excreción de varios gramos por día de proteínas de cadena ligera; este método no detecta las cadenas ligeras, puesto que sólo es sensible a la albuminuria. Por el contrario, el depósito glomerular de cadenas ligeras en la enfermedad por depósitos o amiloidosis primaria genera una proteinuria tipo nefrótico (cuadro 143-4) y la tira reactiva para buscar proteínas en orina es fuertemente *positiva*.

El tratamiento de la nefropatía por cilindros comprende hidratación intensiva, tratamiento de la hipercalcemia en caso de existir y quimioterapia para el mieloma múltiple concomitante. Algunos expertos sugieren la plasmaféresis en pacientes con AKI grave, concentraciones séricas altas de cadenas ligeras monoclonales y una biopsia renal que demuestre nefropatía por cilindros.

Las cadenas ligeras filtradas y diversas proteínas de bajo peso molecular se someten a endocitosis y se metabolizan en el túbulo proximal. En raras ocasiones, ciertas cadenas ligeras generan depósitos cristalinos en las células del túbulo proximal, lo cual causa síndrome de Fanconi; de nuevo, al parecer esta propiedad es consecutiva a las características fisicoquímicas específicas de las cadenas ligeras causales. La amiloidosis renal también se complica con síndrome de Fanconi o disfunción de la nefrona distal (acidosis hiperpotasémica o DI nefrógena).

POLIQUISTOSIS RENAL

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD) es la enfermedad genética monógena potencialmente letal más común y es producida por una mutación autosómica dominante en los genes *PKD1* y *PKD2*; constituye una causa importante desde el punto de vista cuantitativo de ESRD. La poliquistosis autosómica recesiva es un origen mucho menos frecuente de insuficiencia renal y casi siempre se manifiesta durante la infancia; predominan las manifestaciones hepáticas. Los quistes renales masivos en la ADPKD provocan CKD progresiva, dolor episódico en los flan-

cos, hematuria (con frecuencia macroscópica), hipertensión o infecciones urinarias. Los riñones suelen ser palpables y, en ocasiones, muy grandes. Algunas veces se acompañan de quistes hepáticos y aneurismas intracraneales; los pacientes con ADPKD y antecedentes heredofamiliares de aneurismas intracraneales rotos se deben someter a diversos estudios de detección. Otras características extrarrenales frecuentes son diverticulosis y prolapso de la válvula mitral.

La expresión de la ADPKD es muy variable y la ESRD empieza desde la infancia hasta la senectud. El fenotipo renal es mucho más leve en los pacientes con mutaciones de *PKD1*, quienes generan ESRD alrededor de 15 años antes que quienes padecen mutaciones de *PKD2*. De hecho, algunos sujetos con ADPKD descubren su enfermedad en forma accidental durante la madurez al haber padecido antes hipertensión leve o moderada.

El diagnóstico casi siempre se establece por medio de una ecografía. En un paciente de 15 a 29 años de edad con algún familiar con ADPKD, la presencia mínima de dos quistes renales (unilaterales o bilaterales) basta para establecer el diagnóstico. Sin embargo, los quistes renales constituyen un dato ecográfico frecuente en los pacientes mayores sin ADPKD, sobre todo en aquéllos con CKD. Por tanto, en un individuo con riesgo entre 30 y 59 años de edad, se necesitan por lo menos dos quistes en cada riñón para establecer el diagnóstico; en quienes son >60 años de edad, se requieren cuatro quistes por riñón. Por el contrario, la ausencia de al menos dos quistes en cada riñón excluye el diagnóstico de ADPKD en las personas con riesgo cuya edad es de 30 a 59 años.

La ADPKD a menudo se acompaña de hipertensión, con frecuencia en ausencia de una reducción aparente de la tasa de filtración glomerular (GFR). Al parecer un factor importante es la activación del sistema renina-angiotensina; los antihipertensivos más recomendables son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina, con una presión ideal <130/80 mmHg. La combinación de un inhibidor del receptor de angiotensina (ARB; *angiotensin receptor blocker)* y otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina no confiere beneficio adicional para retrasar la evolución de ADPKD hasta la forma de ESRD. Entre las modalidades terapéuticas promisorias para lentificar la evolución de CKD hasta la forma de ADPKD están los antagonistas de vasopresina, los análogos de somatostatina y los inhibidores de la proliferación celular.

Las infecciones urinarias también son frecuentes en la ADPKD. De manera específica, algunos pacientes manifiestan infecciones de los quistes, a menudo con un urocultivo negativo y ausencia de piuria. En este caso, se identifica un área definida de dolor a la palpación, en contraposición con la molestia más difusa de la pielonefritis; sin embargo, en algunos enfermos es difícil distinguir entre ambas posibilidades. Muchos de los antibióticos más utilizados, como penicilinas y aminoglucósidos, no penetran el quiste y son ineficaces; dentro del tratamiento de las infecciones urinarias en la ADPKD, se debe utilizar algún antibiótico conocido que penetre en los quistes (p. ej., quinolonas), guiado al principio por los patrones locales de sensibilidad antimicrobiana.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Este término o RTA describe diversas entidades fisiopatológicas de la función renal cuya característica común es la presencia de acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico. La mayor parte de los casos de este tipo de acidosis se caracteriza por diarrea, CKD y RTA. Muchos pacientes con CKD incipiente (cuadro 46-1) presentan acidosis sin desequilibrio aniónico, que aumenta más tarde (cap. 1). La acidosis aparece en una etapa más temprana en la CKD cuando la lesión de la nefrona distal es considerable, como sucede en la nefropatía por reflujo.

Acidosis tubular renal distal hipopotasémica (tipo I)

Estos pacientes son incapaces de acidificar la orina a pesar de tener acidosis generalizada; el desequilibrio aniónico urinario es positivo, lo cual refleja una excreción reducida de amonio (cap. 1). La RTA distal hipopotasémica puede ser hereditaria (tanto autosómica dominante como autosómica recesiva) o adquirida por alguna causa autoinmunitaria o inflamatoria (p. ej., síndrome de Sjögren, sarcoidosis), obstrucción urinaria o tratamiento con anfotericina B. La acidosis tubular renal

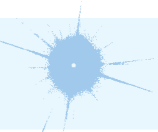
crónica tipo I suele acompañarse de hipercalciuria y osteomalacia, una consecuencia de la capacidad del hueso para amortiguar durante un tiempo prolongado la acidosis.

Acidosis tubular renal proximal (tipo II)

Existe un defecto en la reabsorción de bicarbonato, por lo general acompañado de características del síndrome de Fanconi: glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y uricosuria (que indican disfunción tubular proximal). La RTA proximal pura es consecutiva a una disfunción hereditaria del cotransportador basolateral de sodio-bicarbonato. El síndrome de Fanconi puede ser hereditario o adquirido por mieloma múltiple, nefritis intersticial crónica (p. ej., nefropatía por herbolaria china) o fármacos (p. ej., ifosfamida, tenofovir). El tratamiento requiere grandes dosis de bicarbonato (5 a 15 mmol/kg/día), que en ocasiones acentúan la hipopotasemia.

Acidosis tubular renal tipo IV

Ésta se debe a hipoaldosteronismo hiporreninémico o a resistencia de la nefrona distal a la aldosterona. El hipoaldosteronismo hiporreninémico se acompaña de expansión de volumen y suele observarse en personas de edad avanzada o pacientes diabéticos con CKD. La hiperpotasemia que se observa con los NSAID y la ciclosporina es secundaria, por lo menos de forma parcial, a un hipoaldosteronismo hiporreninémico. Los pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico se encuentran hiperpotasémicos; algunas veces también tienen acidosis leve sin desequilibrio aniónico, con un pH urinario <5.5 y un desequilibrio aniónico urinario positivo. La acidosis mejora al reducir las concentraciones séricas de potasio, por ejemplo, con sulfonato de poliestireno sódico; al parecer la hiperpotasemia interfiere con la concentración medular de amonio por medio del mecanismo de contracorriente renal. Cuando la reducción del potasio sérico no mejora la acidosis, los pacientes deben recibir bicarbonato o citrato VO. Por último, diversos tipos de lesión tubular distal y trastornos tubulointersticiales, por ejemplo, nefritis intersticial, se acompañan de insensibilidad distal a la aldosterona; el pH urinario suele ser >5.5, de nuevo con un desequilibrio aniónico urinario positivo.



Para una revisión más detallada, véase Beck LH, Salant DJ: Enfermedades tubulointersticiales del riñón, cap. 340, p. 1856, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

144 Infecciones de vías urinarias y cistitis intersticial

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

Definiciones

El término *infección de vías urinarias* (UTI) abarca diversas entidades clínicas: *cistitis* (enfermedad sintomática de la vejiga), *pielonefritis* (enfermedad sintomática del riñón), *prostatitis* (enfermedad sintomática de la próstata) y bacteriuria asintomática (ABU). La *UTI no complicada* se refiere a la

enfermedad aguda en no embarazadas, ambulatorias, sin anomalías anatómicas ni instrumentación del aparato urinario; la *UTI complicada* se refiere a todos los demás tipos de UTI.

Epidemiología

La UTI es mucho más frecuente en mujeres que en varones, aunque la obstrucción por hipertrofia prostática hace que los varones >50 años de edad tengan una incidencia de UTI comparable a la de mujeres de la misma edad.

- Entre 50 y 80% de las mujeres tiene al menos una UTI en algún momento y 20 a 30% de las mujeres tiene episodios recurrentes.
- Los factores de riesgo para cistitis aguda incluyen uso reciente de un diafragma con espermicida, coito frecuente, antecedente de UTI, diabetes mellitus e incontinencia; muchos de estos factores también aumentan el riesgo de pielonefritis.

Microbiología

En Estados Unidos, *Escherichia coli* se encuentra en 75 a 90% de los aislados en casos de cistitis; *Staphylococcus saprophyticus,* 5 a 15% y *Klebsiella, Proteus, Enterococcus, Citrobacter* y otros microorganismos, 5 a 10%.

- El espectro de microorganismos que causan pielonefritis no complicada es similar, con predominio de *E. coli*.
- Las bacterias grampositivas (p. ej., enterococos y *Staphylococcus aureus*) y las levaduras también son agentes patógenos importantes en la UTI no complicada.

Patogenia

En la mayoría de las UTI, las bacterias establecen la infección porque ascienden desde la uretra a la vejiga. El ascenso continuado por el uréter hasta el riñón es el acceso para la mayor parte de las infecciones del parénquima renal.

- La patogenia en la candiduria es distinta, ya que es frecuente la vía hematógena de infección.
- La presencia de *Candida* en la orina de un paciente sin anomalías inmunitarias sin antecedente de instrumentación urinaria implica contaminación genital o posible diseminación visceral extensa.

Manifestaciones clínicas

Cuando se sospecha una UTI, el aspecto más importante es clasificarla como ABU, como cistitis, pielonefritis o prostatitis no complicadas o como UTI complicada.

- La *bacteriuria asintomática* se diagnostica cuando un cultivo urinario de detección incidental realizado por alguna razón no vinculada con las vías urinarias muestra crecimiento bacteriano, pero el paciente no tiene síntomas locales ni sistémicos referibles al aparato urinario.
- La *cistitis* se manifiesta con disuria, polaquiuria y urgencia urinaria; a menudo también hay nicturia, vacilación, dolor suprapúbico y hematuria macroscópica. El dolor unilateral en la espalda o el flanco y la fiebre son signos de afectación de las vías urinarias superiores.
- La *pielonefritis* se manifiesta con fiebre, dolor en la parte inferior de la espalda o el ángulo costovertebral, náusea y vómito. En 20 a 30% de los casos, se encuentra bacteriemia.
  - La *necrosis papilar* puede surgir en pacientes con obstrucción, diabetes, drepanocitosis o nefropatía por analgésicos.
  - La *pielonefritis enfisematosa* es un trastorno muy grave, se relaciona con la producción de gas en los tejidos renales y perinéfricos y aparece casi de manera exclusiva en diabéticos.
  - La *pielonefritis xantogranulomatosa* ocurre cuando la obstrucción urinaria crónica (a menudo por cálculos en "astas de ciervo") junto con la infección crónica dan lugar a la destrucción supurativa del tejido renal.
- La *prostatitis* puede ser infecciosa o no infecciosa; los casos no infecciosos son mucho más frecuentes. La prostatitis bacteriana aguda se manifiesta con disuria, polaquiuria, fiebre, escalofríos, síntomas de vesical y dolor en la región prostática, pélvica o perineal.

- La *UTI complicada* es una enfermedad sintomática en varones o mujeres con predisposición a la infección, con un cuerpo extraño en la vía urinaria o con factores predisponentes a un retraso en la respuesta al tratamiento.

Diagnóstico

La anamnesis posee un alto valor predictivo para el diagnóstico de cistitis no complicada; la posibilidad de UTI es de 96% en personas que como manifestaciones iniciales tienen disuria y polaquiuria, sin que se observe secreción vaginal.

- Una prueba positiva con tira reactiva para nitrito o esterasa leucocítica confirma el diagnóstico de cistitis no complicada en pacientes con elevada probabilidad de enfermedad antes de la prueba.
- La detección de bacterias en un urocultivo es la prueba diagnóstica de referencia para la UTI. Un límite para el recuento de colonias $>10^2$ bacterias/mL es más sensible (95%) y específico (85%) que un umbral de 10^5/mL para el diagnóstico de cistitis aguda en mujeres con síntomas de cistitis.

TRATAMIENTO INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

- **Cistitis no complicada en mujeres**. En el cuadro 144-1, se presentan regímenes terapéuticos eficaces.
  - Se ha recomendado trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) como tratamiento de primera elección para la cistitis aguda, pero debe evitarse en regiones con tasas de resistencia >20%.
  - La nitrofurantoína es otro fármaco de primera línea con tasas bajas de resistencia.

CUADRO 144-1 Estrategias terapéuticas para cistitis aguda no complicada

Fármaco y dosis	Eficacia clínica calculada (%)	Eficacia bacteriana calculada[a] (%)	Efectos secundarios frecuentes
Nitrofurantoína, 100 mg c/12 h × 5-7 días	84-95	86-92	Náusea, cefalea
TMP-SMX, 1 tableta DS c/12 h × 3 días	90-100	91-100	Exantema, urticaria, náusea, vómito, alteraciones hematológicas
Fosfomicina, 3 g en sobre con dosis única	70-91	78-83	Diarrea, náusea, cefalea
Pivmecilinam, 400 mg c/12 h × 3-7 días	55-82	74-84	Náusea, vómito, diarrea
Fluoroquinolonas, la dosis varía según el fármaco, régimen de 3 días	85-95	81-98	Náusea, vómito, diarrea, cefalea, somnolencia, insomnio
Lactámicos β, dosis variable según el fármaco, régimen de 5-7 días	79-98	74-98	Diarrea, náusea, vómito, exantema, urticaria

[a] La respuesta microbiana se mide por la disminución del número de bacterias en la orina.
Nota: las tasas de eficacia son promedios o intervalos calculados a partir de los datos y estudios incluidos en los lineamientos de *Infectious Diseases Society of America/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2010* para el tratamiento de UTI no complicada. TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; DS, doble potencia.

  - Las fluoroquinolonas deben usarse sólo cuando no son adecuados otros antibióticos debido al aumento de la resistencia o por su participación en la facilitación de brotes intrahospitalarios de infección por *Clostridium difficile*.
  - A excepción del pivmecilinam, los lactámicos β están vinculados con menores tasas de erradicación de microorganismos patógenos y mayores tasas de recurrencia.
- **Pielonefritis**. Debido a las tasas elevadas de *E. coli* resistente a TMP-SMX, las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg VO cada 12 h por siete días) son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada. La combinación TMP-SMX oral (una tableta de doble potencia cada 12 h por 14 días) es eficaz contra microorganismos patógenos urinarios sensibles.
- **Infecciones urinarias en embarazadas.** La nitrofurantoína, la ampicilina y las cefalosporinas se consideran relativamente seguras en etapas tempranas del embarazo.
- **Infecciones urinarias en varones.** En varones con UTI aparentemente no complicada, se recomienda un régimen de 14 días de una fluoroquinolona o TMP-SMX.
  - Si se sospecha prostatitis bacteriana aguda, los antibióticos deben iniciarse después de obtener muestras para cultivos de orina y de sangre.
  - El tratamiento puede ajustarse a los resultados del urocultivo y debe continuarse dos a cuatro semanas; a menudo es necesario un ciclo de cuatro a seis semanas para la prostatitis bacteriana crónica.
- **Bacteriuria asintomática.** La ABU sólo debe tratarse en pacientes embarazadas, en personas que van a someterse a intervención quirúrgica urológica y quizás en sujetos neutropénicos y receptores de trasplante renal. La elección del antibiótico se basa en los resultados del cultivo.
- **Infecciones urinarias relacionadas con sonda.** Los resultados del urocultivo son esenciales para guiar el tratamiento.
  - Casi siempre es necesario remplazar la sonda durante el tratamiento. La candiduria, complicación frecuente del cateterismo permanente, se resuelve en casi 33% de los casos con el retiro de la sonda.
  - Se recomienda el tratamiento (fluconazol, 200 a 400 mg/día por 14 días) en sujetos con cistitis sintomática o pielonefritis y para aquéllos con riesgo alto de enfermedad diseminada.

Profilaxia de las infecciones urinarias recurrentes

Las mujeres con UTI sintomática dos veces o más al año son prospectos para profilaxia, ya sea continua o poscoital o régimen terapéutico iniciado por la paciente. La profilaxia continua y la ulterior al coito casi siempre se proporciona con dosis bajas de TMP-SMX, una fluoroquinolona o nitrofurantoína. El tratamiento iniciado por la paciente implica la entrega de materiales para cultivo urinario y automedicación con un ciclo de antibióticos ante los primeros síntomas de infección.

Pronóstico

En ausencia de anomalías anatómicas, la infección recurrente en niños y adultos no causa pielonefritis crónica ni insuficiencia renal.

CISTITIS INTERSTICIAL

La cistitis intersticial (síndrome de vejiga dolorosa) es un trastorno crónico caracterizado por dolor percibido como vesical, urgencia urinaria, polaquiuria y nicturia.

Epidemiología

En Estados Unidos, 2 a 3% de las mujeres y 1 a 2% de los varones tienen cistitis intersticial. Entre las mujeres, la edad promedio de inicio es el principio del quinto decenio, pero el intervalo va desde la infancia hasta el principio de la séptima década de edad.

Etiología

Éstas todavía se desconocen.

- Las posibilidades teóricas incluyen infección vesical crónica, factores inflamatorios, como mastocitos, autoinmunidad, aumento en la permeabilidad de la mucosa vesical y sensibilidad anormal al dolor.
- Sin embargo, hay pocos datos que apoyen cualquiera de estos factores como causa desencadenante.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas cardinales de dolor (a menudo en dos sitios o más), urgencia urinaria, polaquiuria y nicturia no aparecen en un orden constante. Los síntomas pueden comenzar de forma aguda o gradual.

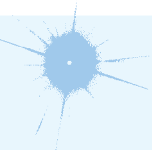
- A diferencia del dolor pélvico con otro origen, el dolor de la cistitis intersticial se intensifica con el llenado vesical y se alivia con el vaciamiento.
- Ochenta y cinco por ciento de los pacientes orina más de 10 veces al día, algunos hasta 60 veces cada 24 h.
- Muchos individuos con cistitis intersticial tienen síndromes somáticos funcionales (p. ej., fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de colon irritable, vulvodinia, migraña).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de los síntomas típicos y la exclusión de enfermedades con un cuadro clínico similar (p. ej., enfermedades que se manifiestan con dolor pélvico, síntomas urinarios, síndromes somáticos funcionales con síntomas urinarios); la exploración física y los análisis de laboratorio son insensibles e inespecíficos. Es posible que la cistoscopia revele una úlcera (10% de los pacientes) o hemorragias petequiales después de la distensión vesical, pero ninguno de estos datos es específico.

TRATAMIENTO CISTITIS INTERSTICIAL

El objetivo del tratamiento es el alivio de los síntomas, que a menudo requiere una estrategia multifacética (p. ej., educación, cambios dietéticos, fármacos como antiinflamatorios no esteroideos o amitriptilina, fisioterapia para el piso pélvico y tratamiento para los síndromes somáticos funcionales relacionados).



Para una revisión más detallada, véase Warren, J.W: Dolor vesical, disuria y el síndrome doloroso de cistitis intersticial/vesical, cap. 60e; Gupta K, Trautner BW: Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis, cap. 162, p. 861 en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

145 Nefrolitiasis

Los cálculos renales son comunes (afecta a casi 1% de la población) y son recurrentes en >50% de los casos. Los cálculos se empiezan a formar cuando la orina se sobresatura con componentes insolubles por: 1) volumen urinario reducido; 2) excreción excesiva o insuficiente de ciertos compuestos o 3) otros factores (p. ej., pH urinario) que reducen la solubilidad. Alrededor de 75% de los

cálculos son de calcio (la mayor parte de oxalato de calcio; también de fosfato de calcio y otros son cálculos mixtos), 15% de estruvita (magnesio-amonio-fosfato), 5% de ácido úrico y 1% de cistina, lo cual refleja la alteración metabólica que los origina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cálculos situados en la pelvis renal pueden ser asintomáticos o provocar únicamente hematuria. Cuando son expulsados, en ocasiones obstruyen el sistema colector. Esta obstrucción genera dolor intenso, que suele irradiarse hacia la región inguinal y en ocasiones se acompaña de síntomas viscerales intensos (p. ej., náusea, vómito, diaforesis, mareo), hematuria, piuria, infección de vías urinarias (UTI) y, en raras ocasiones, hidronefrosis. Por el contrario, los cálculos coraliformes, que se acompañan de UTI recurrentes por microorganismos que degradan la urea (*Proteus, Klebsiella*, *Providencia, Morganella* y otros), a veces son completamente asintomáticos y sólo generan insuficiencia renal.

COMPOSICIÓN DE LOS CÁLCULOS

La mayor parte de los cálculos se compone de oxalato de calcio. Tales cálculos se acompañan de hipercalciuria o hiperoxaluria. La hipercalciuria se observa en casos de una alimentación con abundante sodio, tratamiento con diuréticos de asa, acidosis tubular renal distal (tipo I), sarcoidosis, síndrome de Cushing, exceso de aldosterona o enfermedades acompañadas de hipercalcemia (p. ej., hiperparatiroidismo primario, exceso de vitamina D, síndrome de leche y alcalinos) y otras veces es idiopática.

La *hiperoxaluria* se observa en caso de síndrome de malabsorción intestinal (especialmente a nivel ileal) (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria, pancreatitis) por secreción intestinal reducida de oxalato o por captación del calcio intestinal por los ácidos grasos dentro de la luz intestinal, con una mayor absorción de oxalato libre e hiperoxaluria. También se pueden formar cálculos de oxalato de calcio por: 1) una deficiencia de citrato urinario, inhibidor de la formación de cálculos que se excreta muy poco durante la acidosis metabólica y 2) hiperuricosuria (véase más adelante). Los cálculos de fosfato de calcio son mucho menos frecuentes y tienden a aparecer en caso de pH urinario anormalmente elevado (siete a ocho), casi siempre con acidosis tubular renal (RTA) completa o distal parcial.

Los cálculos de *estruvita* se forman en el sistema colector cuando la infección es causada por algún microorganismo que degrada urea. La estruvita es el componente más frecuente de los cálculos coraliformes con obstrucción. Algunos factores de riesgo son infecciones urinarias (UTI) previas, cálculos renales que no son de estruvita, sondas urinarias, vejiga neurógena (p. ej., con diabetes o esclerosis múltiple) e instrumentación.

Los cálculos de *ácido úrico* se forman cuando la orina se satura con ácido úrico en presencia de un pH urinario ácido; estos pacientes casi siempre padecen síndrome metabólico y resistencia a la insulina subyacentes, junto con un defecto relativo de la generación de amoniaco y pH urinario <5.4 y a menudo <5.0. Los enfermos con trastornos mieloproliferativos y con otras causas de hiperuricemia secundaria o con hiperuricosuria por aumento en la biosíntesis de purina o de urato tienen riesgos de generar cálculos, si el volumen urinario disminuye. Con el uso de ciertos fármacos (p. ej., probenecid, dosis elevadas de salicilatos) se observa hiperuricosuria sin hiperuricemia.

Los cálculos de *cistina* son consecutivos a un defecto hereditario raro del transporte renal e intestinal de diversos aminoácidos dibásicos; la excreción exagerada de cistina (disulfuro de cisteína), que es relativamente insoluble, provoca nefrolitiasis. Estos cálculos comienzan durante la infancia y constituyen una causa infrecuente de cálculos coraliformes; en ocasiones, originan nefropatía terminal. Los cálculos de cistina se forman con mayor facilidad cuando el pH urinario es ácido.

VALORACIÓN

Algunos médicos recomiendan realizar una investigación completa después del primer episodio de cálculos, pero otros difieren la valoración hasta haber obtenido evidencia de recurrencia o cuando

CUADRO 145-1	Valoración del paciente ambulatorio con un cálculo renal

1. Antecedentes de alimentación y consumo de líquidos
2. Anamnesis detallada y exploración clínica minuciosa, buscando enfermedades sistémicas
3. Tomografía computarizada helicoidal sin medio de contraste con cortes cada 5 mm
4. Análisis general de orina sistemático; búsqueda de cristales, hematuria y pH urinario
5. Química sanguínea: BUN, creatinina, ácido úrico, calcio, fosfato, cloruro, bicarbonato, PTH
6. Recolección programada de orina (por lo menos 1 día durante la semana, 1 día durante el fin de semana): creatinina, Na, K, urea sanguínea, ácido úrico, calcio, fosfato, oxalato, citrato, pH

Abreviaturas: BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; PTH, hormona paratiroidea.

no existe una causa obvia (p. ej., ingestión de pocos líquidos durante el verano con deshidratación lógica). En el **cuadro 145-1**, se resume la valoración razonable de un paciente ambulatorio con un cálculo renal sin complicaciones. Algunas veces es posible recuperar un cálculo y se analiza su contenido, con lo cual se obtiene información importante sobre la patogenia y el tratamiento. Por ejemplo, cuando predomina el fosfato de calcio, significa que existe RTA distal o hiperparatiroidismo subyacente.

TRATAMIENTO NEFROLITIASIS

El tratamiento de los cálculos renales suele ser empírico y se basa en las posibilidades (los cálculos de oxalato de calcio son los más frecuentes), la anamnesis y la investigación metabólica. Quizá la medida más eficaz es incrementar el consumo de líquidos por lo menos a 2.5 a 3 L/día, sin importar el tipo de cálculo. Las recomendaciones conservadoras para los pacientes con cálculos de oxalato de calcio (esto es, alimentación con poca sal, poca grasa y proteínas moderadas) son saludables en general y, por tanto, se recomiendan para los pacientes que no tienen otras complicaciones. A diferencia de lo que se creía, el consumo de calcio en la alimentación no contribuye a la formación de cálculos; por el contrario, el calcio de la alimentación ayuda a reducir la absorción de oxalato y el riesgo de formar cálculos. En el **cuadro 145-2**, se resumen los tratamientos específicos de los cálculos en los pacientes con nefrolitiasis compleja o recurrente.

CUADRO 145-2 Tratamientos específicos para la nefrolitiasis

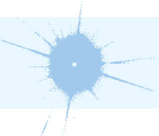
Tipo de cálculo	Modificaciones en la alimentación	Otros
Oxalato de calcio	Aumentar el consumo de líquidos Consumo moderado de sodio Consumo moderado de oxalato Consumo moderado de proteínas Consumo moderado de grasas	Complementos de citrato (sales de calcio o potasio > sodio) Colestiramina o algún otro tratamiento para la malabsorción de grasa Alopurinol en caso de hiperuricosuria Tiazidas en caso de hipercalciuria
Fosfato de calcio	Aumentar el consumo de líquidos Consumo moderado de sodio	Tiazidas en caso de hipercalciuria Corregir el hiperparatiroidismo si está presente Álcalis para la acidosis tubular renal

(*continúa*)

CUADRO 145-2 Tratamientos específicos para la nefrolitiasis (*Continuación*)

Estruvita	Aumentar el consumo de líquidos; igual que para oxalato de calcio si se demuestra que el centro de la estruvita es de oxalato de calcio	Metenamina y vitamina C o antibioticoterapia supresora diaria (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol)
Ácido úrico	Aumentar el consumo de líquidos Consumo moderado de proteínas	Alopurinol Tratamiento con álcalis (citrato de K^+) para aumentar el pH urinario a 6.0-6.5
Cistina	Aumentar el consumo de líquidos	Tratamiento con álcalis Penicilamina

Nota: la excreción de sodio es directamente proporcional a la excreción de calcio.



Para una revisión más detallada, véase Curhan, GC: Nefrolitiasis, cap. 342, p. 1866, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

146 Obstrucción de vías urinarias

La obstrucción de vías urinarias (UTO) es una causa potencialmente reversible de insuficiencia renal (RF), que se debe contemplar en todos los casos de insuficiencia renal aguda o cuando la insuficiencia renal crónica empeora. Las consecuencias dependen de la duración y la magnitud y de que la obstrucción sea unilateral o bilateral. La obstrucción ocurre a cualquier nivel desde los túbulos colectores hasta la uretra. Es más frecuente en la mujer (tumores pélvicos), varones de edad avanzada (alteraciones de próstata), pacientes diabéticos (necrosis papilar), sujetos con enfermedades neurológicas (lesión medular o esclerosis múltiple, con vejiga neurógena), individuos con linfadenopatía o fibrosis retroperitoneal, reflujo vesicoureteral, nefrolitiasis u otras causas de retención urinaria funcional (p. ej., anticolinérgicos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En algunos casos, se acompaña de dolor (obstrucción por cálculos), más no siempre. En los varones suele haber el antecedente de trastornos de las vías urinarias bajas, como dificultad para la emisión del chorro, urgencia miccional o nicturia frecuente. Tal vez la exploración física revele crecimiento vesical a la percusión sobre la parte inferior de la pared abdominal; la valoración ecográfica portátil ("estudio vesical") ayuda a valorar el volumen vesical posterior a la micción. Otros datos dependen de la situación clínica. La hipertrofia prostática se detecta por medio de tacto rectal. En la mujer, la exploración bimanual revela la presencia de un tumor pélvico o rectal. En los pacientes con insuficiencia renal y sospecha de UTO, se lleva a cabo la valoración que se resume en la figura 146-1. En ocasiones, los análisis revelan elevación pronunciada del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina; cuando la obstrucción ha sido prolongada, genera datos de enfermedad tubulointersticial (p. ej., hiperpotasemia, acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico, hipernatremia leve). Lo más frecuente es que el análisis general de orina sea normal o con unas cuantas células; es raro observar proteinuria abundante. Otras veces se observa un cálculo que obstruye en

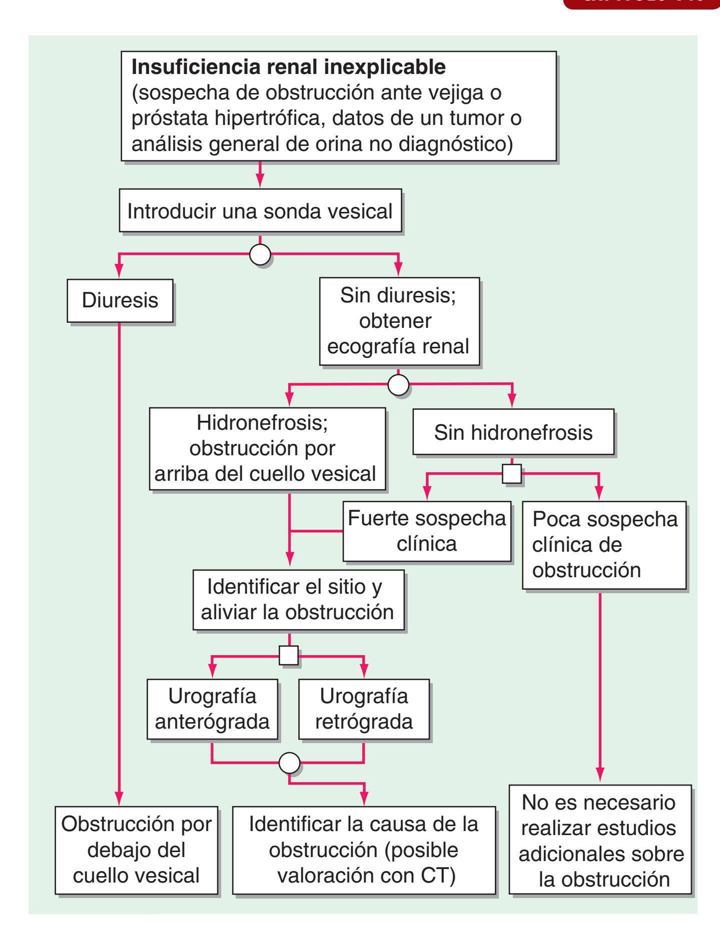


FIGURA 146-1 Estrategia diagnóstica de la obstrucción urinaria en caso de insuficiencia renal inexplicable. Los círculos representan los procedimientos diagnósticos y los cuadros indican las decisiones clínicas con base en la información disponible. CT, tomografía computarizada.

la radiografía de abdomen o en la tomografía computarizada (CT) helicoidal sin medio de contraste con cortes cada 5 mm.

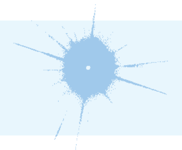
La ecografía se utiliza para valorar el grado de hidronefrosis y la integridad del parénquima renal; en ocasiones, se necesita una CT o una urografía con medio de contraste IV para ubicar el nivel de la obstrucción. Con frecuencia, se acompaña de dilatación de los cálices, que no se observa en caso de obstrucción hiperaguda, cuando un tumor o fibrosis retroperitoneal envuelve a las vías urinarias altas o cuando se trata de un cálculo coraliforme. Para la valoración funcional de la obstrucción es útil practicar un gammagrama renal para identificar la excreción del radioisótopo mertiatido de tecnecio Tc99m (Tc-99m MAG3), antes de administrar un diurético con acción de asa de Henle y después de administrarlo; con tal técnica se puede identificar a veces la diferencia de funciones entre uno y otro riñones. Por lo general, en la fibrosis retroperitoneal acompañada de periaortitis, las imágenes muestran una masa periaórtica confluente que rodea las caras anterior y lateral de la aorta. El tamaño del riñón traduce la duración de la obstrucción. Es importante señalar que la obstrucción unilateral puede ser prolongada y grave (que causa finalmente insuficiencia renal del riñón obstruido) sin que existan datos anormales en la exploración física ni en los análisis.

TRATAMIENTO OBSTRUCCIÓN DE VÍAS URINARIAS

El tratamiento de la insuficiencia renal con UTO depende de: 1) el nivel de la obstrucción (alta o baja) y 2) la rapidez con que se produjo la obstrucción y sus consecuencias clínicas, como disfunción renal e infección. Es importante descartar las causas benignas de obstrucción urinaria, incluida la obstrucción vesical y la nefrolitiasis, puesto que en la mayor parte de los casos el tratamiento conservador con una sonda de Foley y líquidos IV, respectivamente, suele aliviar la obstrucción.

Entre los pacientes más graves, la obstrucción ureteral por un tumor es la causa más común y preocupante de UTO. Cuando es posible, desde el punto de vista técnico, el mejor tratamiento de una obstrucción ureteral por algún tumor es colocar una endoprótesis ureteral por vía cistoscópica. En caso contrario, se introduce una sonda de nefrostomía con drenaje externo. También se deben administrar antibióticos IV si existen signos de pielonefritis o urosepsis. Además de la endoprótesis ureteral, los sujetos con fibrosis retroperitoneal idiopática casi siempre se tratan con inmunodepresores (prednisona, micofenolato mofetilo y tamoxifeno).

Una vez que se elimina la obstrucción, es importante vigilar los líquidos y los electrolitos. En algunos casos, se observa natriuresis y diuresis fisiológica por la sobrecarga de volumen. Sin embargo, en otros casos se detecta natriuresis y diuresis "inapropiadas" por: 1) nitrógeno ureico sanguíneo elevado, que genera diuresis osmótica y 2) diabetes insípida nefrógena adquirida. En otros pacientes, aparece hipernatremia, que puede ser muy elevada.



Para una revisión más detallada, véase Seifter JL: Obstrucción de vías urinarias, cap. 343, p. 1871, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

147 Úlcera péptica y trastornos relacionados

ÚLCERA PÉPTICA

La úlcera péptica (PUD) ocurre más a menudo en el bulbo duodenal (úlcera duodenal, DU) y en el estómago (úlcera gástrica, GU). También puede surgir en esófago, píloro, asa duodenal, yeyuno, divertículo de Meckel. La PUD se produce cuando los factores "agresivos" (ácido gástrico, pepsina) vencen a los factores "defensivos" que mantienen la resistencia de la mucosa (moco gástrico, bicarbonato, microcirculación, prostaglandinas, "barrera" mucosa) y también participan los efectos de *Helicobacter pylori*.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Generales

Helicobacter pylori es una bacteria espiral productora de ureasa que coloniza la mucosa del antro gástrico, hasta en 100% de las personas con DU y en 80% de aquellas con GU. También se encuentra en personas normales (aumenta la prevalencia con la edad) y en aquéllas con nivel socioeconómico bajo. *H. pylori* siempre se relaciona con evidencia histológica de gastritis crónica activa, que con los años puede causar gastritis atrófica y cáncer gástrico. La otra causa importante de úlceras (las que no se deben a *H. pylori*) son los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Menos de 1% se debe a gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison). Otros factores de riesgo y relaciones: hereditarios (¿aumento en el número de células parietales?), tabaquismo, hipercalcemia, mastocitosis, grupo sanguíneo O (los antígenos pueden unirse con *H. pylori*). Los factores no comprobados son: estrés, café, alcohol.

Úlcera duodenal

La hipersecreción gástrica leve se deriva de: 1) aumento de la liberación de gastrina, tal vez por: a) estimulación de las células G del antro por las citocinas liberadas por células inflamatorias y b) el descenso en la producción de somatostatina en las células D, ambos consecuencia de la infección por *H. pylori* y 2) respuesta exagerada de ácido a la gastrina por incremento del número de células parietales, resultado a su vez de la estimulación con gastrina. Estas anomalías se revierten con rapidez una vez que se erradica *H. pylori*. Sin embargo, en algunos pacientes persiste una ligera elevación de la liberación máxima de ácido gástrico como respuesta a la gastrina exógena mucho después de erradicar *H. pylori*, lo cual sugiere que es posible que la hipersecreción gástrica de ácido esté determinada, en parte, por mecanismos genéticos. *H. pylori* también puede producir concentraciones elevadas de pepsinógeno sérico. La defensa mucosa en el duodeno se altera por los efectos tóxicos de la infección por *H. pylori* en zonas de metaplasia gástrica generadas por la hipersecreción de ácido gástrico o por el rápido vaciamiento gástrico. Otros factores de riesgo incluyen glucocorticoides, NSAID, insuficiencia renal crónica, trasplante renal, cirrosis y neumopatía crónica.

Úlcera gástrica

Helicobacter pylori también es la causa principal. Las tasas de secreción de ácido gástrico casi siempre son normales o bajas, lo cual tal vez refleje una etapa más temprana de infección por *H. pylori* en los pacientes con DU. Es posible que la gastritis por reflujo del contenido duodenal (incluida la bilis) también tenga cierta participación. El consumo crónico de salicilatos o NSAID tal vez explique 15 a 30% de las GU y quizás aumente el riesgo de hemorragia y perforación relacionadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Úlcera duodenal

Epigastralgia ardorosa 90 min a 3 h después de las comidas, a menudo nocturna, que se alivia al ingerir alimento.

Úlcera gástrica

Epigastralgia ardorosa que se agrava o no tiene relación con los alimentos; anorexia, aversión a la comida, pérdida de peso (en 40%). Hay una gran variación individual. Puede haber síntomas similares en personas sin úlcera péptica demostrada ("dispepsia no ulcerosa"); asimismo, menor respuesta al tratamiento estándar.

COMPLICACIONES

Hemorragia, obstrucción, penetración que causa pancreatitis, perforación, carencia de respuesta al tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Úlcera duodenal

Endoscopia de tubo digestivo alto o radiografía con bario.

Úlcera gástrica

Es preferible la endoscopia del tubo digestivo alto para descartar la posibilidad de que la úlcera sea maligna (citología con cepillo, ≥6 biopsias por sacabocado del borde de la úlcera). Manifestaciones radiográficas que sugieren neoplasia maligna: úlcera dentro de una tumoración, ausencia de pliegues que irradien desde el margen de la úlcera, una úlcera grande (>2.5 a 3 cm).

DETECCIÓN DE *H. PYLORI*

Detección de anticuerpos en suero (no costosa, preferible cuando no es necesaria la endoscopia); prueba rápida de ureasa en la biopsia del antro (cuando es necesaria la biopsia). Por lo general, la prueba de urea en el aliento se usa para confirmar la erradicación de *H. pylori*, si es necesario. La prueba de antígeno fecal es sensible, específica y barata (cuadro 147-1).

CUADRO 147-1 Pruebas para detección de *H. Pylori*

Prueba	Sensibilidad/ especificidad (%)	Comentarios
Con penetración corporal (se requieren endoscopia o biopsia)		
Ureasa rápida	80-95/95-100	Sencilla, resultado negativo falso con el uso reciente de PPI, antibióticos o compuestos de bismuto
Histopatológica	80-90/>95	Requiere procesamiento patológico y tinción; aporta información histopatológica
Cultivo	–/–	Tardada, costosa, depende de la experiencia; permite determinar susceptibilidad a antibióticos
Sin penetración corporal		
Serológicas	>80/>90	Bajo costo, conveniente, inútil para vigilancia temprana
Prueba de urea en el aliento	>90/>90	Sencilla, rápida; útil para vigilancia temprana; resultado negativo falso con tratamiento reciente (véase prueba rápida de ureasa); exposición a dosis bajas de radiación con la prueba de ^{14}C
Antígeno fecal	>90/>90	Barata, conveniente; no se ha establecido para confirmar erradicación, pero parece prometedora

Abreviatura: PPI, inhibidores de la bomba de protones.

TRATAMIENTO ÚLCERA PÉPTICA

MÉDICO Objetivos: alivio del dolor, cicatrización, evitación de complicaciones, prevención de recurrencias. Para úlcera gástrica, descartar neoplasia maligna (vigilancia endoscópica hasta la cicatrización). La restricción dietética es innecesaria con los fármacos actuales; suspender los NSAID; el tabaquismo dificulta la cicatrización y debe suspenderse. La erradicación de *H. pylori* reduce mucho la incidencia de recurrencia ulcerosa y está indicada para todas las úlceras duodenales y gástricas relacionadas con *H. pylori* (**cuadro 147-2**). Casi siempre se incluye supresión de ácido en el régimen. Las tasas de reinfección son <1% por año. Los fármacos estándar (antagonistas del receptor H_2, sucralfato, antiácidos) curan 80 a 90% de las DU y 60% de las GU en seis semanas; la cicatrización es más rápida con omeprazol (20 mg/día).

QUIRÚRGICO Se emplea en caso de complicaciones (hemorragia persistente o recurrente, obstrucción, perforación) o, con menor frecuencia, cuando la enfermedad es intratable (antes debe investigarse si hay uso subrepticio de NSAID y gastrinoma). Para la DU, véase el **cuadro 147-3**. Para la GU, se practica gastrectomía subtotal.

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS 1) Obstrucción del asa aferente (Billroth II); 2) gastritis por reflujo biliar; 3) síndrome de vaciamiento rápido (vaciamiento gástrico rápido con dolor abdominal y síntomas vasomotores posprandiales); 4) diarrea posterior a vagotomía; 5) bezoar; 6) anemia (malabsorción de hierro, B_{12} o folato); 7) malabsorción (mezcla deficiente del contenido gástrico, jugos pancreáticos, bilis; crecimiento bacteriano excesivo); 8) osteomalacia y osteoporosis (malabsorción de vitamina D y calcio), y 9) carcinoma gástrico remanente.

ESTUDIO DEL PACIENTE
ÚLCERA PÉPTICA

No se sabe con certeza cuál sea la estrategia óptima. La prueba serológica para *H. pylori* y el tratamiento, si está presente, pueden ser rentables. Otras opciones incluyen una prueba terapéutica con supresión de ácido, endoscopia sólo en caso de falla terapéutica o endoscopia inicial en todos los casos.

CUADRO 147-2 Esquemas recomendados para erradicar la infección por *H. Pylori*

Fármaco	Dosis
Tratamiento triple	
1.Subsalicilato de bismuto *más*	2 tabletas c/6 h
Metronidazol *más*	250 mg c/6 h
Tetraciclina[a]	500 mg c/6 h
2.Ranitidina, citrato de bismuto *más*	400 mg c/12 h
Tetraciclina *más*	500 mg c/12 h
Claritromicina o metronidazol	500 mg c/12 h
3.Omeprazol (lansoprazol) *más*	20 mg c/12 h (30 mg c/12 h)
Claritromicina *más*	250 mg o 500 mg c/12 h
Metronidazol[b] *o*	500 mg c/12 h
Amoxicilina[c]	1 g c/12 h
Tratamiento cuádruple	
Omeprazol (lansoprazol)	20 mg (30 mg) c/24 h
Subsalicilato de bismuto	2 tabletas c/6 h
Metronidazol	250 mg c/6 h
Tetraciclina	500 mg c/6 h

[a] Alternativa: usar presentaciones ya empacadas.
[b] Alternativa: usar presentaciones ya empacadas.
[c] Usar metronidazol o amoxicilina, pero no ambos.

CUADRO 147-3 Tratamiento quirúrgico de la úlcera duodenal

Intervención quirúrgica	Tasa de recurrencia	Tasa de complicaciones
Vagotomía + antrectomía (Billroth I o II)[a]	1%	La más alta
Vagotomía y piloroplastia	10%	Intermedia
Vagotomía de células parietales (gástrica proximal, superselectiva)	≥10%	La más baja

[a] Billroth I, gastroduodenostomía; Billroth II, gastroyeyunostomía.

GASTROPATÍAS

GASTROPATÍAS EROSIVAS

La gastritis hemorrágica y la presencia de múltiples erosiones gástricas pueden ser consecuencia de la administración de ácido acetilsalicílico y otros NSAID (menor riesgo con los nuevos fármacos, como nabumetona y etodolaco, que no inhiben las prostaglandinas de la mucosa gástrica) o del estrés intenso (quemaduras, septicemia, traumatismo, intervenciones quirúrgicas, estado de choque o insuficiencia respiratoria, renal o hepática). Es posible que el paciente permanezca asintomático o que presente molestia epigástrica, náusea, hematemesis o melena. El diagnóstico se hace por endoscopia del tubo digestivo alto.

TRATAMIENTO GASTROPATÍAS EROSIVAS

Eliminación del agente agresor, conservación de la concentración de oxígeno y volumen sanguíneo según se requiera. Para prevenir úlceras por estrés en pacientes graves, se recomienda la administración oral de antiácidos líquidos cada hora (p. ej., hidróxido de aluminio y magnesio, 30 mL), de antagonistas del receptor H_2 por vía intravenosa (IV) (p. ej., cimetidina, 300 mg en bolo + 37.5 a 50 mg/h IV) o ambos para mantener un pH gástrico >4. Como alternativa, puede proporcionarse una suspensión de sucralfato, 1 g VO cada seis horas; no eleva el pH gástrico y de esta manera se puede evitar el aumento en el riesgo de neumonía por aspiración relacionada con los antiácidos líquidos. Puede administrarse pantoprazol IV para suprimir el ácido gástrico en los pacientes graves. Se puede usar misoprostol, 200 μg VO cada seis horas, o supresión profunda del ácido (p. ej., famotidina, 40 mg VO cada 12 h) con los NSAID para prevenir las úlceras inducidas por estos fármacos.

GASTRITIS CRÓNICA

La identificación histológica se hace con la presencia de infiltrado de células inflamatorias con predominio de linfocitos y células plasmáticas, con escasos neutrófilos. En su etapa temprana, los cambios se limitan a la lámina propia (*gastritis superficial*). Cuando la enfermedad progresa hasta destruir las glándulas, se convierte en *gastritis atrófica*. La etapa final es la *atrofia gástrica*, en la cual la mucosa es delgada y el infiltrado escaso. La gastritis crónica puede clasificarse con base en el sitio afectado predominante.

Gastritis tipo A

Es la presentación con predominio en el cuerpo gástrico y la forma menos frecuente. Casi siempre es asintomática, frecuente en personas de edad avanzada; tal vez un mecanismo autoinmunitario cause aclorhidria, anemia perniciosa y aumento en el riesgo de cáncer gástrico (el valor de la detección endoscópica es incierto). Hay anticuerpos contra células parietales en >90% de los casos.

Gastritis tipo B

Esta enfermedad predomina en el antro y se debe a *H. pylori*. A menudo es asintomática, pero puede acompañarse de dispepsia. Quizás aparezcan gastritis atrófica, atrofia gástrica, folículos linfoides gástricos y linfomas gástricos de linfocitos B. La infección a edades tempranas o en presencia

de desnutrición o baja producción gástrica de ácido se relaciona con gastritis en todo el estómago (incluido el cuerpo) y mayor riesgo de cáncer gástrico. La erradicación de *H. pylori* (cuadro 147-2) no se recomienda como medida sistemática, a menos que haya PUD o linfoma gástrico de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT).

TIPOS ESPECÍFICOS DE GASTROPATÍA O GASTRITIS

Gastropatía alcohólica (hemorragias submucosas), enfermedad de Ménétrier (gastropatía hipertrófica), gastritis eosinófila, gastritis granulomatosa, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, infecciones (tuberculosis, sífilis, micosis, virosis, parasitosis), pseudolinfoma, radiación, gastritis corrosiva.

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (GASTRINOMA)

Considérese este diagnóstico cuando la enfermedad ulcerosa es grave, resistente al tratamiento, relacionada con úlceras en sitios atípicos o acompañada de diarrea. Los tumores casi siempre están en el páncreas o en el duodeno (submucosos, a menudo pequeños), pueden ser múltiples y de crecimiento lento; >60% es maligno; 25% se relaciona con neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 (gastrinoma, hiperparatiroidismo, tumor hipofisiario), a menudo duodenal, pequeño, multicéntrico, con menor probabilidad de producir metástasis al hígado que los gastrinomas pancreáticos, pero con frecuencia se disemina a los ganglios linfáticos locales.

DIAGNÓSTICO

Sospechoso

Producción basal de ácido >15 mmol/h; producción basal/máxima de ácido >60%; grandes pliegues mucosos en la endoscopia o la radiografía gastrointestinal superior.

Confirmatorio

Gastrina sérica >1 000 ng/L o aumento de la gastrina de 200 ng/L después de la administración IV de secretina; si es necesario, aumento de 400 ng/L después de proporcionar calcio IV (cuadro 147-4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aumento de la secreción de ácido gástrico

Síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia o hiperfuncionamiento de células G antrales (¿por *H. pylori*?), antro retenido después de gastrectomía, insuficiencia renal, resección intestinal masiva, obstrucción crónica de la salida gástrica.

Secreción de ácido gástrico normal o disminuida

Anemia perniciosa, gastritis crónica, cáncer gástrico, vagotomía, feocromocitoma.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

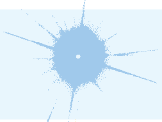
Omeprazol, se inicia con 60 mg VO cada mañana y se aumenta hasta que la producción máxima de ácido gástrico sea <10 mmol/h antes de la siguiente dosis; es el fármaco de elección durante la valoración y en pacientes que no son elegibles para intervención quirúrgica; a menudo la dosis puede reducirse con el tiempo. El gammagrama con octreótido radiomarcado

CUADRO 147-4 Pruebas para el diagnóstico diferencial

		Respuesta de gastrina a	
Trastorno	Gastrina en ayuno	Secretina IV	Alimento
DU	N (≤150 ng/L)	NC	Ligero ↑
Z-E	↑↑↑	↑↑↑	NC
Hiperplasia de células G (gastrina) del antro	↑	↑, NC	↑↑↑

Abreviaturas: DU, úlcera duodenal; N, normal; NC, sin cambios; Z-E, síndrome de Zollinger-Ellison.

ha surgido como la prueba más sensible para detectar tumores primarios y metástasis; puede complementarse con ecografía endoscópica. Siempre que sea posible, se practica laparotomía exploradora con resección del tumor primario y metástasis solitarias. En pacientes con MEN 1, el tumor casi siempre es multifocal e imposible de extirpar; se trata primero el hiperparatiroidismo (es probable que mejore la hipergastrinemia). Para tumores imposibles de resecar, la vagotomía de células parietales puede mejorar el control de la enfermedad ulcerosa con fármacos. La quimioterapia se usa para controlar los síntomas originados por tumores metastásicos (p. ej., estreptozocina, 5-fluorouracilo, doxorrubicina o interferón α); la tasa de respuesta parcial es de 40%. No se han estudiado otros fármacos nuevos eficaces en los tumores neuroendocrinos pancreáticos.



Para una revisión más detallada, véase Del Valle J: Úlcera péptica y trastornos relacionados, cap. 348, p. 1911, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

148 Enfermedad intestinal inflamatoria

Las enfermedades intestinales inflamatorias (IBD) son trastornos inflamatorios crónicos de causa desconocida que afectan al tubo digestivo. La mayor frecuencia se observa entre los 15 y 30 años y entre los 60 y 80 años de vida, pero pueden iniciar a cualquier edad. En el **cuadro 148-1,** se muestran las características epidemiológicas. La patogenia de las IBD implica activación de las células inmunitarias por un agente provocador desconocido (¿microorganismos, componente dietético, bacterias o autoantígeno?) que induce la liberación de citocinas y mediadores inflamatorios. Se sugiere un componente genético por el mayor riesgo en parientes en primer grado de pacientes con IBD y concurrencia del tipo de IBD, localización de la enfermedad de Crohn (CD) y evolución clínica. Las relaciones notificadas incluyen HLA-DR2 en pacientes japoneses con colitis ulcerosa y un gen relacionado con la enfermedad de Crohn llamado *CARD15* en el cromosoma 16p. Las mutaciones en

CUADRO 148-1 Epidemiología de las IBD

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Incidencia por años-persona (Estados Unidos)	0-19.2/100 000	3.1-14.6/100 000
Edad de inicio	15-30 y 60-80	15-30 y 60-80
Grupo étnico	Judíos > caucásicos no judíos > raza negra > hispanos > asiáticos	Judíos > caucásicos no judíos > raza negra > hispanos > asiáticos
Proporción varones:mujeres	0.51-1.58	0.34-1.65
Tabaquismo	Puede prevenirla (OR 0.58)	Puede causarla (OR 1.76)
Anticonceptivos orales	Sin aumento de riesgo	Razón de momios 1.4
Apendicectomía	Protectora	No protectora
Gemelos monocigotos	Concordancia, 6-18%	Concordancia, 38-58%
Gemelos dicigotos	Concordancia, 0-2%	Concordancia, 4%

Abreviaturas: IBD, enfermedad intestinal inflamatoria; OR, razón de momios.

CARD15 quizás expliquen 10% del riesgo de presentar CD. Otros factores patógenos potenciales incluyen los anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA) séricos en 70% de los pacientes con colitis ulcerosa (también en 5 a 10% de los sujetos con CD) y anticuerpos contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) en 60 a 70% de los sujetos con CD (también en 10 a 15% de los individuos con colitis ulcerosa y en 5% de los testigos normales). En la CD puede haber vasculitis (angitis) granulomatosa. Los brotes agudos se desencadenan por infecciones, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o estrés. El inicio de la colitis ulcerosa a menudo sigue a la suspensión del tabaquismo.

COLITIS ULCEROSA (UC)

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Inflamación de la mucosa colónica; casi siempre está afectado el recto, con extensión inflamatoria continua (sin regiones sin afectación) en sentido proximal en una distancia variable; las manifestaciones histopatológicas incluyen daño epitelial, inflamación, abscesos de las criptas, pérdida de células caliciformes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diarrea sanguinolenta y con moco, fiebre, dolor abdominal, tenesmo y pérdida de peso; espectro de gravedad (gran parte de los casos es leve, se limita al colon sigmoide). En los casos graves hay deshidratación, anemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia.

COMPLICACIONES

Megacolon tóxico, perforación colónica; el riesgo de cáncer se relaciona con la extensión y la duración de la colitis; a menudo es precedida o coincidente con displasia, la cual puede detectarse en las biopsias colonoscópicas de vigilancia.

DIAGNÓSTICO

Sigmoidoscopia o colonoscopia: eritema de la mucosa, apariencia granular, friabilidad, exudado, hemorragia, úlceras, pólipos inflamatorios (pseudopólipos). Enema con bario: pérdida de las haustras, irregularidad mucosa, ulceraciones.

ENFERMEDAD DE CROHN (CD)

PATOLOGÍA

En cualquier parte del tubo digestivo, casi siempre en la parte terminal del íleon o el colon o ambos; inflamación transmural, engrosamiento de la pared intestinal, ulceraciones lineales y aumento del espesor de la submucosa que causa un patrón en adoquinado; discontinuo (áreas sin afectación); las manifestaciones histopatológicas incluyen inflamación transmural, granulomas (a menudo ausentes), fisuras y fístulas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fiebre, dolor abdominal, diarrea (muchas veces sin sangre), fatiga, pérdida de peso, retraso del crecimiento en niños; ileítis aguda que simula apendicitis; fisuras, fístulas y abscesos anorrectales. La evolución clínica tiene tres patrones amplios: 1) inflamatorio, 2) con estenosis y 3) con fístulas.

COMPLICACIONES

Obstrucción intestinal (edema o fibrosis); raras veces hay megacolon tóxico o perforación; fístulas intestinales hacia el intestino, vejiga, vagina, piel, tejido blando, a menudo con formación de abscesos; malabsorción de sales biliares que origina cálculos biliares de colesterol y cálculos renales de oxalato; tumor maligno intestinal; amiloidosis.

DIAGNÓSTICO

Sigmoidoscopia o colonoscopia, enema con bario; la serie del tubo digestivo alto y del intestino delgado muestra nódulos, rigidez, úlceras que pueden ser profundas o longitudinales, apariencia de adoquinado, áreas sin afectación, estenosis y fístulas. La tomografía computarizada (CT) puede mostrar asas intestinales engrosadas y apelmazadas o un absceso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

ENTEROCOLITIS INFECCIOSA

Shigella, Salmonella, Campylobacter, *Yersinia* (ileítis aguda), *Plesiomonas shigelloides, Aeromonas hydrophila, Escherichia coli* serotipo O157:H7, gonorrea, linfogranuloma venéreo, *Clostridium difficile* (colitis pseudomembranosa), tuberculosis, amebosis, citomegalovirus, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

OTROS

Enteropatía isquémica, apendicitis, diverticulitis, enterocolitis por radiación, diarrea inducida por sales biliares (resección ileal), colitis inducida por fármacos (p. ej., NSAID), lesión colónica hemorrágica (p. ej., neoplasia), síndrome de intestino irritable (sin hemorragia), colitis microscópica (linfocítica) o colagenosa (diarrea crónica acuosa), en la que la colonoscopia resulta normal, pero las biopsias muestran inflamación superficial del epitelio colónico y, en la colitis colagenosa, una capa subepitelial gruesa de colágena; la respuesta a los aminosalicilatos y a los glucocorticoides es variable.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA COLITIS ULCEROSA Y DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

1. *Articulaciones*: artritis periférica (con actividad paralela a la enfermedad intestinal; espondilitis anquilosante y sacroilitis [relacionada con HLA-B27]), con actividad independiente de la enteropatía.
2. *Piel:* eritema nudoso, úlceras aftosas, piodermia gangrenosa, enfermedad de Crohn cutánea.
3. *Ojos:* epiescleritis, iritis, uveítis.
4. *Hígado:* hígado graso, "pericolangitis" (colangitis esclerosante intrahepática), colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma, hepatitis crónica.
5. *Otras:* anemia hemolítica autoinmunitaria, flebitis, embolia pulmonar (estado hipercoagulable).

TRATAMIENTO ENFERMEDADES INTESTINALES INFLAMATORIAS (FIG. 148-1)

DE SOPORTE Antidiarreicos (difenoxilato y atropina, loperamida) en la enfermedad leve; hidratación intravenosa (IV) y transfusiones de hemoderivados en los casos graves. La nutrición parenteral o las fórmulas enterales definidas son eficaces como tratamiento primario en la enfermedad de Crohn, aunque la tasa de recurrencia es alta cuando se reanuda la alimentación oral; no debe sustituir al tratamiento farmacológico; tiene un sitio importante en la preparación prequirúrgica del paciente desnutrido; apoyo emocional.

SULFASALAZINA Y AMINOSALICILATOS El componente activo de la sulfasalazina es el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) unido con un portador sulfapiridina; útil en la enfermedad colónica leve a moderada (1 a 1.5 g VO c/6 h); su eficacia para mantener la remisión sólo se ha demostrado en la colitis ulcerosa (500 mg VO c/6 h). La toxicidad (casi siempre por el componente sulfapiridina) se relaciona con la dosis e incluye náusea, cefalea y rara vez anemia hemolítica y puede resolverse cuando se reduce la dosis del fármaco. La toxicidad idiosincrásica abarca fiebre, exantema, neutropenia, pancreatitis, hepatitis, etc. La toxicidad diversa incluye oligospermia. Los aminosalicilatos más recientes son tan eficaces como la sulfasalazina, pero con menos efectos secundarios. Las enemas que contienen 4 g de 5-ASA (mesalamina) pueden usarse en la colitis ulcerosa distal; se aplica a la hora de acostarse y se retiene durante la noche hasta alcanzar la remisión, luego cada dos o tres días. Pueden aplicarse supositorios con 500 mg de 5-ASA en la proctitis.

GLUCOCORTICOIDES Son útiles en la enfermedad grave y en la CD ileal o ileocolónica. Se usa prednisona, 40 a 60 mg VO cada 24 h, luego se reduce de forma gradual; hidrocortisona IV, 100 mg cada 8 h o equivalente en pacientes hospitalizados; tal vez sea preferible la hormona adrenocorticotrópica en goteo IV (120 U/día) en los primeros episodios de UC. Enemas nocturnos de retención con hidrocortisona en la proctosigmoiditis. Los numerosos efectos adversos hacen problemático su utilización prolongada.

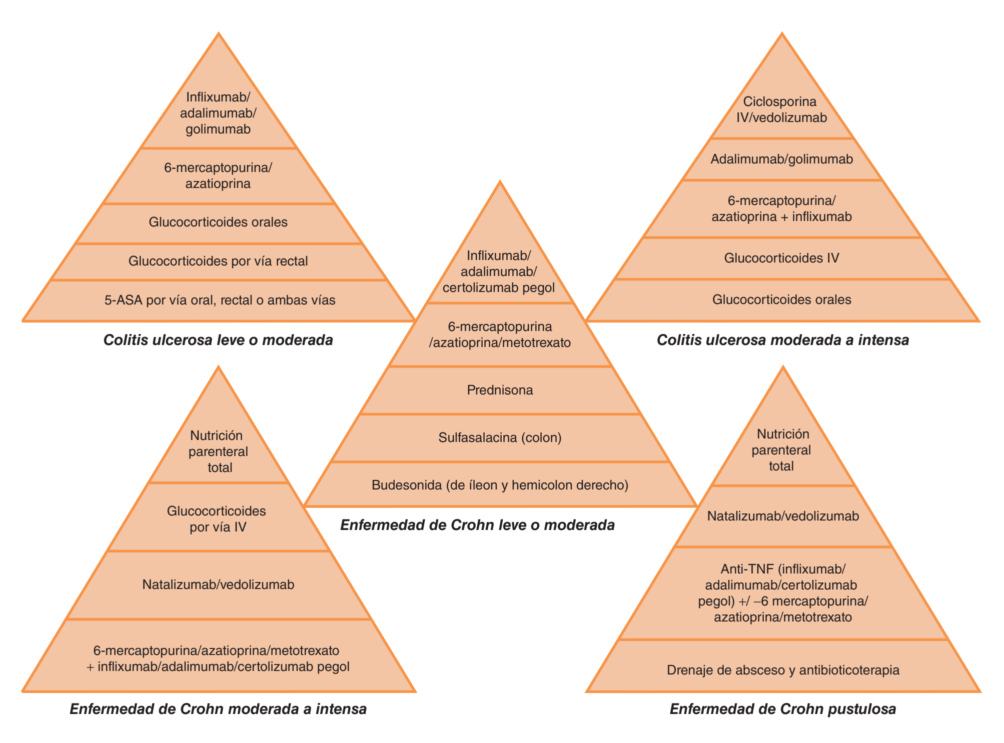


FIGURA 148-1 Tratamiento médico de la enteropatía inflamatoria. ***Abreviatura:*** 5-ASA, ácido 5-aminosalicílico.

INMUNODEPRESORES Azatioprina, 6-mercaptopurina (50 mg VO cada 24 h hasta 2.0 o 1.5 mg/kg/día, respectivamente). Son útiles para reducir la dosis de esteroides y en la CD intratable o fistulosa (a veces se requiere tratamiento durante dos a seis meses antes de ser eficaz). La toxicidad incluye inmunodepresión, pancreatitis y tal vez carcinogenicidad. Evítese en el embarazo.

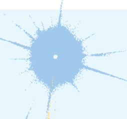
METRONIDAZOL Parece eficaz en la CD colónica (500 mg VO cada 12 h) y en la modalidad perineal resistente (10 a 20 mg/kg VO cada 24 h). La toxicidad incluye neuropatía periférica, sabor metálico y tal vez carcinogenicidad. Evítese en el embarazo. Otros antibióticos (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg VO cada 12 h) pueden ser valiosos en la CD en la parte final del íleon y en la región perianal. Los antibióticos de amplio espectro están indicados para la colitis fulminante y los abscesos.

OTROS Ciclosporina (utilidad potencial en dosis de 4 [mg/kg] cada 24 h IV durante siete a 14 días en colitis ulcerosa grave y tal vez en fístulas de Crohn intratables). Tratamiento experimental con metotrexato, tracolimús, cloroquina, aceite de pescado, nicotina y otros. Infliximab (anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral [TNF]), 5 mg/kg IV, induce respuestas en 65% (completa en 33%) de los pacientes con CD que no responden a 5-ASA, glucocorticoides ni a 6-mercaptopurina. En la UC, hay respuesta en 27 a 49% de los pacientes.

Adalimumab es una versión humanizada del anticuerpo anti-TNF con menor probabilidad de inducir anticuerpos neutralizadores en el paciente. Las versiones pegiladas del anticuerpo anti-TNF pueden usarse una vez al mes.

El natalizumab es un anticuerpo contra la integrina con actividad para la CD, pero algunos pacientes generan leucoencefalopatía multifocal progresiva. El redolizumab es específico contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ y tiene mayor selectividad en sus efectos en los intestinos.

QUIRÚRGICO Colitis ulcerosa: colectomía (curativa) para casos intratables, megacolon tóxico (si no hay mejoría con el tratamiento médico intensivo en 24 a 48 h), cáncer, displasia. Saco ileal, la anastomosis anal es la intervención quirúrgica de elección en la colitis ulcerosa, pero está contraindicada en la enfermedad de Crohn y en personas de edad avanzada. Enfermedad de Crohn: resección en caso de obstrucción fija (o plastia de la estenosis), abscesos, fístulas sintomáticas persistentes, enfermedad intratable.



Para una revisión más detallada, véase Friedman S, Blumberg RS: Enfermedad intestinal inflamatoria, cap. 351, p. 1947, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

149 Enfermedades colónicas y anorrectales

SÍNDROME DE COLON IRRITABLE

El síndrome de colon irritable (IBS) se caracteriza por alteración de los hábitos intestinales (defecación), dolor abdominal y ausencia de anomalías orgánicas detectables. Es la enfermedad del tubo digestivo bajo más frecuente en la práctica clínica. Hay tres tipos de presentaciones: 1) colon espástico (dolor abdominal crónico y estreñimiento); 2) estreñimiento y diarrea alternados o 3) diarrea crónica indolora.

FISIOPATOLOGÍA

Es frecuente la hiperalgesia visceral a los estímulos mecanorreceptores. Las anomalías incluyen alteración de la motilidad colónica en reposo y como respuesta al estrés, a fármacos colinérgicos y a la colecistocinina; alteración de la motilidad del intestino delgado; aumento de la sensibilidad vis-

CUADRO 149-1 Criterios diagnósticos para el síndrome de colon irritable[a]

Dolor o molestia abdominal recurrente[b] al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses, relacionado con *dos o más* de los elementos siguientes:

1. Mejoría con la defecación
2. Inicio relacionado con cambio en la frecuencia de las evacuaciones
3. Inicio vinculado con un cambio en la forma (apariencia) de las heces

[a] Criterios cumplidos en los últimos 3 meses, con inicio de síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.
[b] Molestia significa una sensación incómoda no descrita como dolor. En la investigación fisiopatológica y en estudios clínicos, se requiere una frecuencia de dolor o molestia de por lo menos 2 días por semana durante el periodo de valoración para que el sujeto sea elegible.
Fuente: adaptado con autorización de Longstreth GF *et al.*: Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480.

ceral (bajo umbral al dolor como respuesta a la distensión intestinal) e inervación extrínseca anormal del intestino. Los pacientes que acuden al médico por IBS tienen mayor incidencia de trastornos psicológicos: depresión, trastornos de somatización y obsesivo-compulsivo. Las intolerancias a alimentos específicos y malabsorción de ácidos biliares en el íleon terminal constituyen pocos casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A menudo inicia antes de los 30 años; dos veces más frecuente en mujeres. Dolor abdominal y hábitos intestinales irregulares. Los síntomas adicionales comunes incluyen distensión abdominal, alivio del dolor abdominal con la evacuación intestinal, aumento en la frecuencia de evacuaciones con dolor, deposiciones sueltas con dolor, moco y sensación de defecación incompleta. Los datos relacionados incluyen heces pastosas, excrementos en forma de listón o con punta adelgazada, pirosis, distensión, dolor dorsal, debilidad, desmayo, palpitaciones y poliaquiuria.

DIAGNÓSTICO

El IBS es un diagnóstico de exclusión. Los criterios de Roma para el diagnóstico se muestran en el cuadro 149-1. Considérese la sigmoidoscopia y las radiografías con bario para descartar enfermedad intestinal inflamatoria o un tumor maligno; considérese la exclusión de giardiosis, deficiencia de lactasa intestinal e hipertiroidismo.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE COLON IRRITABLE (CUADRO 149-2)

Brindar tranquilidad y confianza al paciente, además de una relación médico-paciente de apoyo, evitación de estrés o factores desencadenantes, volumen dietético (fibra, extracto de *Psyllium*, una cucharada al día o cada 12 h). En caso de diarrea, pruebas terapéuticas con loperamida (tabletas de 2 mg vía oral cada mañana, luego una tableta VO después de cada evacuación disminuida de consistencia hasta un máximo de ocho al día, luego ajustar la dosis), difenoxilato (tabletas de 2 mg VO hasta c/6 h), o colestiramina (hasta 1 g mezclado con agua VO c/6 h); en caso de dolor, anticolinérgicos (p. ej., clorhidrato de diciclomina 10 a 40 mg VO c/6 h) o hiosciamina, una o dos tabletas VO c/4 h por razón necesaria. La amitriptilina, 25 a 50 mg oral a la hora de acostarse u otros antidepresivos en dosis bajas a veces alivian el dolor. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la paroxetina, están en proceso de valoración en pacientes con predominio de estreñimiento y los antagonistas del receptor para serotonina, como el alosetrón, se están valorando en pacientes con predominio de diarrea. Se está estudiando la posibilidad de alterar la flora intestinal con probióticos (*Bifidobacterium infantis* 35624) o con antibióticos no absorbibles por vía oral (rifaximina) y se han obtenido algunos resultados preliminares prometedores. La psicoterapia y la hipnoterapia tienen posible beneficio en casos resistentes graves. Algunos pacientes mejoran con los cambios de la alimentación sin que se eliminen o aminore importantemente el consumo de oligosacáridos, disacáridos o monosacáridos fermentables o polioles (FODMAPS; *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols)*.

CUADRO 149-2 Fármacos posibles para un síntoma dominante en el síndrome de colon irritable (IBS)

Síntoma	Fármaco	Dosis
Diarrea	Loperamida	2-4 mg cuando sea necesario, máximo 12 g c/24 h
	Resina colestiramina	4 g con las comidas
	Alosetrón[a]	0.5-1 mg c/12 h (en IBS grave, mujeres)
Estreñimiento	Cáscara de *Psyllium*	3-4 g c/12 h con las comidas, luego ajustar
	Metilcelulosa	2 g c/12 h con las comidas, luego ajustar
	Policarbófilo de calcio	1 g c/24 h-c/6 h
	Jarabe de lactulosa	10-20 g c/12 h
	Sorbitol al 70%	15 mL c/12 h
	Polietilenglicol 3350	17 g en 250 mL de agua c/24 h
	Lubiprostona	24 mg c/12 h
	Hidróxido de magnesio	30 a 60 mL c/24 h
Dolor abdominal	Relajantes de músculo liso	c/24 h-c/6 h antes de las comidas
	Antidepresivos tricíclicos	Iniciar 25-50 mg al acostarse, luego ajustar
	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Iniciar dosis baja, aumentar según sea necesario

[a] Disponible sólo en Estados Unidos.

Fuente: adaptado con autorización de Longstreth GF *et al.*: Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2006;130:1480.

ENFERMEDAD DIVERTICULAR

Hernias o protrusiones saculares de la mucosa a través de la muscular en puntos donde penetran arterias nutricias; este padecimiento quizá se deba al aumento en la presión intraluminal y dieta baja en fibra. Es más frecuente en el colon sigmoide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. *Asintomática* (detectada por enema con bario o colonoscopia).
2. *Dolor:* dolor recurrente en el cuadrante inferior izquierdo que se alivia con la defecación; alternancia de estreñimiento y diarrea. El diagnóstico se hace por enema con bario.
3. *Diverticulitis:* dolor, fiebre, alteración de hábitos intestinales, dolor a la palpación del colon, leucocitosis. Se confirma mejor con tomografía computarizada (CT) en etapas después de la opacificación del intestino (en pacientes que se recuperan con tratamiento médico, se programa la realización de un enema con bario o colonoscopia en cuatro a seis semanas para descartar cáncer). Complicaciones: absceso pericólico, perforación, fístula (a vejiga, vagina, piel, tejidos blandos), absceso hepático, estenosis. A menudo requiere intervención quirúrgica o, en caso de abscesos, drenaje percutáneo.
4. *Hemorragia:* casi siempre en ausencia de diverticulitis, a menudo en el colon ascendente y cede en forma espontánea. Si es persistente, se trata con arteriografía mesentérica e infusión intraarterial de vasopresina o con intervención quirúrgica (**cap. 41**).

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DIVERTICULAR

DOLOR Dieta rica en fibra, extracto de *Psyllium* (1 cucharada VO c/día o c/12 h), anticolinérgicos (p. ej., clorhidrato de diciclomina, 10 a 40 mg VO c/6 h).

DIVERTICULITIS Ayuno, líquidos intravenosos, antibióticos por 7 a 10 días (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacina y metronidazol; agregar ampicilina para abarcar

enterococos si no hay respuesta); en pacientes ambulatorios, ampicilina-clavulanato (dieta con líquidos claros); resección quirúrgica en casos resistentes al tratamiento o con recurrencias frecuentes, en personas jóvenes (<50 años de edad), pacientes inmunodeprimidos o cuando es imposible descartar cáncer.

En los pacientes que han tenido al menos dos episodios documentados y en los que responden con lentitud al tratamiento médico, se les deben ofrecer opciones quirúrgicas para extirpar el segmento colónico afectado, controlar la septicemia, eliminar obstrucciones o fístulas y restaurar la continuidad intestinal.

PSEUDOOBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Episodios recurrentes de náusea, vómito y dolor abdominal, además de distensión que simula obstrucción mecánica; puede complicarse con esteatorrea por crecimiento bacteriano excesivo.

ETIOLOGÍA

Primarias: neuropatía visceral familiar, miopatía visceral familiar, idiopática. *Secundarias*: esclerodermia, amiloidosis, diabetes, enfermedad celiaca, parkinsonismo, distrofia muscular, fármacos, desequilibrio electrolítico, periodo posquirúrgico.

TRATAMIENTO PSEUDOOBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Para episodios agudos: descompresión intestinal con sonda larga. Antibióticos orales para proliferación bacteriana excesiva (p. ej., metronidazol, 250 mg VO c/8 h; tetraciclina, 500 mg VO c/6 h, o ciprofloxacina, 500 mg c/12 h una semana de cada mes, casi siempre en alternancia con al menos dos antibióticos). Evitar la intervención quirúrgica. En casos resistentes, considerar hiperalimentación parenteral a largo plazo.

TRASTORNOS VASCULARES (INTESTINO DELGADO Y COLON)

MECANISMOS DE ISQUEMIA MESENTÉRICA

1) Oclusivo: embolia (fibrilación auricular, cardiopatía valvular); trombo arterial (aterosclerosis); trombosis venosa (traumatismo, neoplasia, infección, cirrosis, anticonceptivos orales, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteínas S o C, anticoagulante lúpico, mutación de factor V de Leiden, idiopática); vasculitis (lupus eritematoso sistémico, poliarteritis, artritis reumatoide, púrpura de Henoch-Schönlein) y 2) no oclusivo: hipotensión, insuficiencia cardiaca, arritmia, digital (vasoconstrictor).

ISQUEMIA MESENTÉRICA AGUDA

Dolor periumbilical desproporcionado con los datos a la exploración física; náusea, vómito, distensión, hemorragia de tubo digestivo, alteración de hábitos intestinales. La radiografía abdominal muestra distensión intestinal, niveles hidroaéreos, signo de huella dactilar (edema submucoso), pero puede ser normal en etapas tempranas de la evolución. Los signos peritoneales indican infarto intestinal que requiere resección quirúrgica. Se recomienda la arteriografía celiaca y mesentérica temprana en todos los casos después de la reanimación hemodinámica (evitar vasopresores, digitálicos). Pueden administrarse vasopresores intraarteriales (p. ej., papaverina) para revertir la vasoconstricción. La laparotomía está indicada para restaurar el flujo sanguíneo intestinal obstruido por un émbolo o trombo, así como para extirpar el intestino necrótico. La anticoagulación posquirúrgica está indicada en la trombosis venosa mesentérica, pero es controvertida en la oclusión arterial.

INSUFICIENCIA MESENTÉRICA CRÓNICA

"Angina abdominal": dolor sordo, cólico periumbilical 15 a 30 min después de una comida y que dura varias horas; pérdida de peso; en ocasiones, hay diarrea. Debe llevarse a cabo arteriografía mesentérica para valorar la posibilidad de colocar un injerto para revascularización.

COLITIS ISQUÉMICA

Por lo general, ésta se debe a enfermedad no oclusiva en pacientes con aterosclerosis. Dolor abdominal inferior intenso, hemorragia rectal e hipotensión. La radiografía abdominal muestra dilatación colónica y signo de huellas dactilares. La sigmoidoscopia detecta hemorragia submucosa, friabilidad y ulceraciones; a menudo el recto queda intacto. Tratamiento conservador (ayuno, líquidos IV); resección quirúrgica para infarto o estenosis ulterior a isquemia.

ANGIODISPLASIA COLÓNICA

En personas >60 años de edad, las ectasias vasculares, casi siempre en el lado derecho del colon, causan hasta 40% de los casos de hemorragia del tubo digestivo bajo crónica o recurrente. Tal vez se vincule con estenosis aórtica. El diagnóstico se hace por arteriografía (cúmulos de pequeños vasos, opacificación temprana y tardía de la vena de drenaje) o por colonoscopia (lesiones planas, de color rojo brillante y parecidas a helechos). En caso de hemorragia, se trata por coagulación colonoscópica eléctrica o con láser, ligadura con bandas, embolismo arteriográfico o, en casos necesarios, hemicolectomía derecha (cap. 41).

ENFERMEDADES ANORRECTALES

HEMORROIDES

Se producen por aumento de la presión hidrostática en el plexo venoso hemorroidal (se relaciona con pujo durante la evacuación, embarazo). Pueden ser externas, internas, trombosadas, agudas (prolapso o estrangulamiento) o hemorrágicas. El dolor se trata con laxantes de volumen y ablandadores fecales (extracto de *Psyllium*, dioctil sulfosuccinato de sodio 100 a 200 mg/día), baños de asiento una a cuatro veces al día, compresas con hamamelis, analgésicos según sea necesario. La hemorragia a veces amerita ligadura con banda de hule o escleroterapia por inyección. Hemorroidectomía quirúrgica en casos graves o resistentes.

FISURAS ANALES

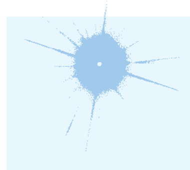
Tratamiento médico igual que para hemorroides. Relajación del conducto anal con ungüento de nitroglicerina (0.2%) aplicado cada ocho horas o toxina botulínica tipo A, hasta 20 unidades inyectadas en el esfínter interno a ambos lados de la fisura. Esfinterotomía anal interna en casos resistentes al tratamiento.

PRURITO ANAL

A menudo es de causa desconocida; quizá sea resultado de higiene deficiente, micosis o parasitosis. Tratar con limpieza minuciosa después de las evacuaciones, glucocorticoide tópico y antimicótico si está indicado.

CONDILOMAS ANALES (VERRUGAS GENITALES)

Papilomas semejantes a verrugas causadas por el virus del papiloma humano transmitido por contacto sexual. Se tratan con aplicación cuidadosa de nitrógeno líquido o podofilotoxina o con interferón α intralesional; tienden a recurrir y pueden prevenirse mediante la vacunación.



Para una revisión más detallada, véase Owyang C: Síndrome de colon irritable, cap. 352, p. 1965; Ahmed R, Gearhart SL: Diverticulosis y trastornos anorrectales frecuentes, cap. 353, p. 1971; Ahmed R, Malas M: Insuficiencia vascular mesentérica, cap. 354, p. 1978, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

150 Colelitiasis, colecistitis y colangitis

COLELITIASIS

Hay dos tipos principales de cálculos biliares: de colesterol y de pigmento. Los cálculos biliares de colesterol contienen >50% de colesterol monohidratado. Los cálculos de pigmentos tienen <20% de colesterol y están compuestos sobre todo de bilirrubinato de calcio. En Estados Unidos, 80% de los cálculos es de colesterol y 20% de pigmento.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, hay 1 millón de casos nuevos de colelitiasis por año. Los factores predisponentes incluyen rasgos demográficos, genéticos (mayor prevalencia entre los nativos norteamericanos), obesidad, pérdida de peso, hormonas sexuales femeninas, edad, enfermedad ileal, embarazo, hiperlipidemia tipo IV y cirrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos cálculos biliares son "asintomáticos". Los síntomas ocurren cuando los cálculos originan inflamación u obstrucción del conducto cístico o del colédoco. Los síntomas principales son: 1) cólico biliar: dolor constante e intenso en el cuadrante superior derecho o en el epigastrio que inicia de forma súbita; a menudo aparece 30 a 90 min después de las comidas, dura varias horas y a veces se irradia al omóplato derecho o a la espalda; 2) náusea y vómito. La exploración física puede tener resultados normales o mostrar dolor a la palpación en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho del abdomen.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

En ocasiones, el cólico biliar se acompaña de aumentos leves y transitorios de la bilirrubina (<85 μmol/L [<5 mg/100 mL]).

ESTUDIOS DE IMAGEN

Sólo 10% de los cálculos son radioopacos. La ecografía es la mejor prueba diagnóstica. El colecistograma oral ya casi se sustituyó por la ecocardiografía, pero puede usarse para valorar la permeabilidad del conducto cístico y la función de vaciamiento vesicular (cuadro 150-1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye úlcera péptica (PUD), reflujo gastroesofágico, síndrome de colon irritable y hepatitis.

COMPLICACIONES

Colecistitis, pancreatitis y colangitis.

TRATAMIENTO COLELITIASIS

En pacientes asintomáticos, el riesgo de generar complicaciones que requieran intervención quirúrgica es bajo. La colecistectomía programada debe utilizarse sólo para: 1) pacientes sintomáticos (o sea, con cólico biliar a pesar de la dieta baja en grasa); 2) personas con antecedentes de complicaciones de colelitiasis (véase más adelante), y 3) presencia de algún trastorno subyacente que predispone a un mayor riesgo de complicaciones (vesícula biliar calcificada o "en porcelana"). También debe considerarse la intervención quirúrgica en sujetos con cálculos

CUADRO 150-1 Valoración diagnóstica de las vías biliares

Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas
Ecografía hepatobiliar	
Rápida	Gas intestinal
Exploración simultánea de vesícula, hígado, vías biliares, páncreas	Obesidad masiva Ascitis
Identificación precisa de conductos biliares dilatados	Bario
No limitada por ictericia o embarazo	Obstrucción parcial del conducto biliar
Guía para biopsia con aguja fina	Mala visualización de la parte distal del colédoco
Tomografía computarizada	
Exploración simultánea de vesícula, hígado, vías biliares, páncreas	Caquexia extrema Movimiento del artefacto
Identificación precisa de conductos biliares dilatados, tumoraciones	Íleo Obstrucción parcial de vía biliar
No limitada por ictericia, gas, obesidad, ascitis	
Imagen de alta resolución	
Guía para biopsia con aguja fina	
Colangiopancreatografía por resonancia magnética	
Modalidad útil para visualizar conductos pancreáticos y biliares	No ofrece intervención terapéutica
Sensibilidad excelente para dilatación de vías biliares, estenosis y anomalías intraductales	Costo elevado
Permite identificar dilatación o estenosis del conducto pancreático, estenosis del conducto pancreático y páncreas dividido	
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	
Pancreatografía simultánea	Obstrucción gastroduodenal
Mejor visualización de la parte distal del conducto biliar	Anastomosis biliar-entérica en Y de Roux (¿?)
Citología biliar o pancreática	
Esfinterotomía endoscópica y extracción de cálculos	
Manometría biliar	
Colangiografía transhepática percutánea	
Muy exitosa cuando hay dilatación de conductos biliares	Conductos no dilatados o escleróticos
Mejor visualización del conducto biliar proximal	
Citología y cultivo biliares	
Drenaje transhepático percutáneo	
Ecografía endoscópica	
El método más sensible para detectar ampollares	

biliares >3 cm o con vesícula anómala con cálculos. La colecistectomía laparoscópica es de mínima penetración corporal y constituye el procedimiento preferido para la mayoría de los pacientes que se somete a colecistectomía programada. Los fármacos orales de disolución (ácido ursodesoxicólico) disuelven de modo parcial o completo los cálculos radiolúcidos pequeños en 50% de los pacientes seleccionados, en seis a 24 meses. El tratamiento a base de disolución oral sólo se lleva a cabo en gran parte de los enfermos que no son elegibles para

una colecistectomía programada por la frecuencia con que recurren los cálculos y la eficacia de la intervención quirúrgica laparoscópica.

COLECISTITIS AGUDA

La inflamación aguda de la vesícula casi siempre se debe a la obstrucción del conducto cístico por un cálculo impactado. La respuesta inflamatoria se induce por: 1) inflamación mecánica por aumento de la presión intraluminal; 2) inflamación química por la liberación de lisolecitina; 3) inflamación bacteriana que participa en 50 a 85% de los pacientes con colecistitis aguda.

ETIOLOGÍA

Noventa por ciento se debe a litiasis; 10%, no. La colecistitis alitiásica se acompaña de mayor incidencia de complicaciones y se relaciona con enfermedad aguda (p. ej., quemaduras, traumatismo, cirugía mayor), ayuno, hiperalimentación que causa estasis vesicular, vasculitis, carcinoma vesicular o del colédoco, algunas infecciones vesiculares (*Leptospira, Streptococcus, Salmonella* o *Vibrio cholerae*), pero en >50% de los casos no se encuentra una explicación subyacente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1) Cólico biliar (dolor en cuadrante superior derecho del abdomen o en el epigastrio) que se agrava de forma progresiva; 2) náusea, vómito, anorexia y 3) fiebre. La exploración casi siempre revela dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho del abdomen; en 20% de los casos, se encuentra una masa palpable en el cuadrante superior derecho. El *signo de Murphy* está presente cuando la inspiración profunda o la tos durante la palpación del cuadrante superior derecho producen aumento del dolor o detienen la inspiración.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Leucocitosis leve; puede haber incremento ligero de las bilirrubinas séricas, la fosfatasa alcalina y la aspartato aminotransferasa.

ESTUDIOS DE IMAGEN

La ecografía es útil para detectar cálculos biliares y alguna masa flemonosa ocasional que rodea la vesícula. Los gammagramas con radionúclidos (HIDA, DIDA; DISIDA, etc.) permiten identificar la obstrucción del conducto cístico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Éste incluye pancreatitis aguda, apendicitis, pielonefritis, úlcera péptica, hepatitis y absceso hepático.

COMPLICACIONES

Empiema, hidrocolecisto, gangrena, perforación, fistulización, íleo vesicular y vesícula "en porcelana".

TRATAMIENTO COLECISTITIS AGUDA

Se suspenden la alimentación por vía oral, la aspiración nasogástrica, los líquidos y los electrolitos IV, la analgesia (meperidina o los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos [NSAID]) y los antibióticos (ureidopenicilinas, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, cefalosporinas de tercera generación; debe agregarse cobertura para anaerobios si se sospecha colecistitis gangrenosa o enfisematosa; imipenem o meropenem abarcan el espectro de bacterias que causan colangitis ascendente, pero sólo deben usarse en las infecciones con mayor riesgo para la vida cuando otros antibióticos fracasaron). En 70% de los pacientes, se suprimen los síntomas agudos. El momento óptimo para la intervención quirúrgica depende de la estabilización del paciente y debe hacerse lo más pronto posible. La colecistectomía urgente es apropiada en casi todos los enfermos con sospecha o certeza de una complicación. La intervención quirúrgica se utiliza en sujetos con alto riesgo de urgencia quirúrgica y cuando hay duda diagnóstica.

COLECISTITIS CRÓNICA

ETIOLOGÍA

Inflamación crónica de la vesícula biliar; casi siempre se relaciona con cálculos biliares. Se debe a la colecistitis aguda o subaguda repetida o a la irritación mecánica prolongada de la pared vesicular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Puede permanecer asintomática durante años; a veces progresa a enfermedad vesicular sintomática o a colecistitis aguda, también puede manifestarse con complicaciones.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Por lo general, las pruebas resultan normales.

ESTUDIOS DE IMÁGENES

Es preferible una ecocardiografía; ésta casi siempre muestra cálculos biliares dentro de una vesícula contraída (cuadro 150-1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Úlcera péptica, esofagitis, síndrome de intestino irritable.

TRATAMIENTO COLECISTITIS CRÓNICA

La intervención quirúrgica está indicada en pacientes sintomáticos.

COLEDOCOLITIASIS Y COLANGITIS

ETIOLOGÍA

En pacientes con colecistitis, los cálculos biliares pasan al colédoco en 10 a 15% de los casos; esta tasa aumenta con la edad. Durante la colecistectomía, en 1 a 5% de los pacientes se dejan cálculos no detectados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La coledocolitiasis puede presentarse como un dato incidental, con cólico biliar, ictericia obstructiva, colangitis o pancreatitis. Por lo general, la colangitis se presenta con fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho e ictericia (*triada de Charcot*).

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Elevación de la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y aminotransferasas. La colangitis casi siempre se acompaña de leucocitosis; los hemocultivos a menudo son positivos. La amilasa se incrementa en 15% de los casos.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Por lo general, el diagnóstico se hace por colangiografía, ya sea preoperatoria por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) o durante la intervención quirúrgica al momento de la colecistectomía. La ecografía puede revelar dilatación de los conductos biliares, pero no es sensible para detectar cálculos en el colédoco (cuadro 150-1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Colecistitis aguda, cólico renal, víscera perforada, pancreatitis.

COMPLICACIONES

Colangitis, ictericia obstructiva, pancreatitis inducida por cálculos biliares y cirrosis biliar secundaria.

TRATAMIENTO COLEDOCOLITIASIS Y COLANGITIS

La colecistectomía laparoscópica y la ERCP han disminuido la necesidad de coledocolitotomía y drenaje con sonda en T de los conductos biliares. Cuando se sospecha la presencia de cálculos en el colédoco antes de la colecistectomía laparoscópica, la estrategia preferible es la ERCP preoperatoria con papilotomía endoscópica y extracción del cálculo. Debe sospecharse la presencia de cálculos en el colédoco en pacientes con: 1) antecedente de ictericia o pancreatitis; 2) resultados anormales en las pruebas de función hepática, y 3) con evidencia ecográfica de dilatación del colédoco o cálculos en el conducto. La colangitis se trata como la colecistitis aguda; las bases son ayuno, hidratación, analgesia y antibióticos; los cálculos deben extraerse por acceso quirúrgico o endoscópico.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (PSC) es un proceso esclerosante, inflamatorio y obstructivo que afecta los conductos biliares.

ETIOLOGÍA

Relaciones: enteropatía inflamatoria (75% de los casos de PSC, sobre todo colitis ulcerosa), sida, rara vez con fibrosis retroperitoneal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Prurito, dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia, fiebre, pérdida de peso y malestar. Cuarenta y cuatro por ciento se encuentra asintomático al momento del diagnóstico. Puede evolucionar a cirrosis con hipertensión portal.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Con frecuencia hay evidencia de colestasis (aumento de bilirrubina y fosfatasa alcalina).

RADIOLOGÍA Y ENDOSCOPIA

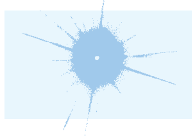
El colangiograma transhepático o endoscópico revela estenosis y dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Colangiocarcinoma, enfermedad de Caroli (dilatación quística de los conductos biliares). Infección por *Fasciola hepatica*, equinococosis y ascariosis. Colangitis asociada con IgG4.

TRATAMIENTO COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

No hay un tratamiento satisfactorio. La colangitis debe tratarse como se describió antes. La colestiramina puede controlar el prurito. La vitamina D y el calcio complementarios retrasan la pérdida ósea. No se ha demostrado que los glucocorticoides, metotrexato y ciclosporina sean eficaces. El ácido ursodesoxicólico mejora los resultados de las pruebas hepáticas, pero no se ha demostrado que tenga un efecto en la supervivencia. A veces es adecuado el alivio quirúrgico de la obstrucción biliar, pero la tasa de complicaciones es alta. Debe considerarse el trasplante hepático en pacientes con cirrosis en etapa terminal. Mediana de supervivencia: nueve a 12 años después del diagnóstico; edad, concentración de bilirrubina, etapa histopatológica y esplenomegalia son los factores predictivos de la supervivencia.



Para una revisión más detallada, véase Greenberger NJ, Paumgartner G: Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares, cap. 369, p. 2075, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

151 Pancreatitis

PANCREATITIS AGUDA

Cualquier dolor intenso, agudo, en el abdomen o en la espalda sugiere la posibilidad de pancreatitis aguda. El diagnóstico se establece por dos de los tres criterios siguientes: 1) dolor abdominal típico en el epigastrio que se irradia hacia la espalda, 2) elevación de tres veces o más en la lipasa sérica, en la amilasa o en ambas y 3) datos confirmatorios de pancreatitis aguda en las imágenes abdominales con cortes transversales. El espectro histopatológico de la pancreatitis aguda varía desde *pancreatitis intersticial*, que suele ser un trastorno leve y que cede en forma espontánea, hacia la *pancreatitis necrosante*, en la cual el grado de necrosis puede tener correlación con la gravedad del ataque y con sus manifestaciones sistémicas.

ETIOLOGÍA

Las causas más comunes en Estados Unidos son la colelitiasis y el consumo de alcohol. Otras causas se enumeran en el **cuadro 151-1**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden variar desde dolor abdominal leve ha estado de choque. Síntomas comunes: 1) dolor abdominal estable, persistente en el epigastrio y región periumbilical que puede irradiarse a la espalda, tórax, flancos y porción inferior del abdomen; 2) náusea, vómito, distensión abdominal.

Exploración física: 1) febrícula, taquicardia, hipotensión, 2) nódulos cutáneos eritematosos por necrosis grasa subcutánea; 3) estertores basales, derrame pleural (a menudo derrame pleural izquierdo); 4) dolor abdominal a la palpación y resistencia muscular involuntaria, disminución de los ruidos intestinales, tumoración palpable en la porción superior del abdomen; 5) signo de Cullen: coloración violácea de la región periumbilical por hemoperitoneo; 6) signo de tornar: coloración violácea-rojiza o bien, de color verdosa-parda en los flancos, por el catabolismo hístico de la hemoglobina.

LABORATORIO

1. *Amilasa sérica*: grandes elevaciones (>3 × las cifras de referencia) prácticamente aseguran el diagnóstico si se descartan enfermedades de las glándulas salivales o enfermedades intestinales como infarto o perforación. Sin embargo, cifras normales de amilasa no descarta el diagnóstico de pancreatitis aguda y el grado de elevación de amilasa no predice la gravedad de la pancreatitis. Las concentraciones de amilasa por lo general regresan a lo normal en tres a siete días.
2. *Concentración sérica de lipasa*: la cuantificación de lipasa sérica es la prueba preferida para el diagnóstico de pancreatitis aguda. Se incrementa en forma paralela con las cifras de amilasa y la medición de ambas enzimas incrementa la precisión diagnóstica.
3. *Otras pruebas*: ocurre hipocalcemia en casi 25% de los pacientes. Con frecuencia ocurre *leucocitosis* (15 000 a 20 000 células/μL). Ocurre *hipertrigliceridemia* en 15 a 20% de los casos y puede causar concentraciones normales falsas de amilasa en suero. La hipoalbuminemia y las elevaciones notables de lactato deshidrogenasa en suero (LDH) se asocian con incremento en las tasas de mortalidad. Se encuentra *hipoxemia* en 25% de los pacientes. Un pH arterial ≤7.32 puede ocasionar elevación falsa de amilasa sérica.

ESTUDIOS DE IMAGEN

1. Las *radiografías abdominales* pueden ser anormales, pero no son específicas para pancreatitis y se utilizan con poca frecuencia.
2. La *ecografía* a menudo no permite la visualización del páncreas por el gas intestinal suprayacente pero puede detectar cálculos biliares, pseudoquistes, tumoraciones o edema o aumento de tamaño del páncreas.

CUADRO 151-1 Causas de pancreatitis aguda
Causas comunes
Cálculos biliares (incluye microlitiasis)
Alcohol (alcoholismo agudo y crónico)
Hipertrigliceridemia
Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP), en especial después de manometría biliar
Fármacos (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, ácido valproico, antirretrovirales para VIH, ácido 5-aminosalicílico [5-ASA])
Traumatismos (en especial después de contusión abdominal)
Posoperatoria (cirugía abdominal y no abdominal)
Causas poco comunes
Causas vasculares y vasculitis (estados de isquemia-hipoperfusión después de cirugía cardiaca)
Colagenopatías y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
Cáncer de páncreas
Hipercalcemia
Divertículo periampollares
Páncreas dividido
Pancreatitis hereditaria
Fibrosis quística
Insuficiencia renal
Infecciones (parotiditis, coxsackievirus, citomegalovirus, virus ECHO, parásitos)
Autoinmunitarias (p. ej., tipos 1 y 2)
Causas a considerar en pacientes con crisis de pancreatitis aguda recurrente sin causa obvia
Enfermedad oculta de las vías biliares o de los conductos pancreáticos, en especial microlitiasis, lodo biliar
Fármacos
Abuso de alcohol
Metabólicas: hipertrigliceridemia, hipercalcemia
Anatómicas: páncreas dividido
Cáncer pancreático
Neoplasia mucinosa papila intraductal (IPMN)
Pancreatitis hereditaria
Fibrosis quística
Autoinmunitaria
Idiopática

3. La *CT* puede confirmar la impresión clínica de pancreatitis aguda. También puede ser de utilidad para valorar las complicaciones de pancreatitis aguda.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Perforación intestinal (en especial la relacionada con úlcera péptica), colelitiasis, obstrucción intestinal aguda, oclusión vascular mesentérica, cólico renal, infarto miocárdico de la cara inferior, disección aórtica, colagenopatías, neumonía y cetoacidosis diabética.

TRATAMIENTO PANCREATITIS AGUDA

Más de 90% de los casos ceden en un periodo de tres a siete días. Debe valorarse la gravedad para determinar si se requiere la atención en la ICU. El tratamiento más importante es la reanimación intensiva y cuidadosa con líquidos IV. Otras medidas terapéuticas convencionales: ayuno y administración de analgésicos para el tratamiento del dolor abdominal. Deben eliminarse los factores precipitantes (alcohol, fármacos). En casos de pancreatitis leve o moderada, puede iniciarse una dieta con líquidos claros después de tres a seis días.

COMPLICACIONES

En el cuadro 151-2 se enumeran los factores de riesgo y marcadores de gravedad de la pancreatitis aguda. La mediana de prevalencia de falla de órganos es de 54% para la pancreatitis necrosante. Con falla de un sólo aparato o sistema, la mortalidad es de 3 a 10% pero se incrementa a 47% con la falla de múltiples aparatos y sistemas.

CUADRO 151-2 Pancreatitis aguda grave

Factores de riesgo para gravedad
• Edad >60 años
• Obesidad, BMI >30
• Enfermedades asociadas (índice de comorbilidad de Charlson)
Marcadores de gravedad al momento de la hospitalización o en las siguientes 24 h
• SIRS, definida por la presencia de dos o más criterios:
• Temperatura central <36° o >38°C
• Frecuencia cardiaca >90 lpm
• Respiraciones >20/min o P_{CO_2} <32 mmHg
• Recuento leucocítico >12.000/μL, <4000/μL o 10% de formas en banda
• APACHE II
• Hemoconcentración (hematocrito >44%)
• BUN >22 mg/100 mL, al momento de la hospitalización
• Calificación BISAP
– (B) BUN >25 mg/100 mL
– (I) Alteración del estado mental
– (S) SIRS: ≥2 de 4 presentes
– (A) Edad >60 años
– (P) Derrame pleural
• Falla de órganos (calificación modificada de Marshall)
• Cardiovascular: presión arterial sistólica <90 mmHg, frecuencia cardiaca >130 lpm
• Pulmonar: Pa_{O_2} <60 mmHg
• Renal: creatinina sérica >2.0 mg/100 mL
Marcadores de gravedad durante la hospitalización
• Insuficiencia persistente de aparatos o sistemas
• Necrosis pancreática

Abreviaturas: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BMI, índice de masa corporal; BISAP, índice de gravedad en pancreatitis aguda valorada al lado de la cama; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Sistémicas

Estado de choque, hemorragia de tubo digestivo, obstrucción de la vía biliar, íleo, infarto esplénico, rotura esplénica, coagulación intravascular diseminada, necrosis de grasa subcutánea, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, derrame pleural, insuficiencia renal aguda, ceguera súbita.

Locales

1. Necrosis pancreática estéril o infectada. Puede ocurrir infección secundaria de tejido pancreático necrosada en 40 a 60% de los pacientes, típicamente una a dos semanas después del inicio de la pancreatitis. Debe realizarse aspiración percutánea de la necrosis con tinción de Gram y cultivo si persisten los signos de posible infección pancreática, como leucocitosis persistente, fiebre o falla de aparatos o sistemas. La aspiración repetida con aguja fina y la tinción de Gram, cultivo del tejido de necrosis pancreática puede realizarse cada cinco a siete días en presencia de fiebre persistente. También se considera la repetición de CT o MRI con cualquier cambio en la evolución clínica, a fin de vigilar las posibles complicaciones. La *necrosis estéril* a menudo se trata de manera conservadora a menos que surjan complicaciones. Una vez que se ha establecido el diagnóstico de *necrosis infectada* y se ha identificado el microorganismo, deben iniciarse los antibióticos apropiados. Debe considerarse el desbridamiento pancreático (necrosectomía) para el tratamiento definitivo de la *necrosis infectada*, pero las decisiones clínicas por lo general se ven influidas por la respuesta al tratamiento con antibióticos y por el estado clínico general. Algunos centros hospitalarios han reportado un método exitoso de tratamiento escalonado (drenaje percutáneo o endoscópico transgástrico seguido, si es necesario, de necrosectomía abierta).
2. Se desarrollan *pseudoquistes pancreáticos* una a cuatro semanas después del inicio del cuadro clínico en casi 15% de los pacientes. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal y puede haber una tumoración abdominal dolorosa en la porción superior del abdomen. Puede detectarse por ecografía abdominal o CT. En pacientes estables y no complicados, el tratamiento es de sostén; para los pseudoquistes de un diámetro >5 cm y persisten por más de seis semanas debe considerarse el drenaje. En pacientes con pseudoquistes que están aumentando de tamaño o están complicados con hemorragia, rotura o absceso, debe realizarse cirugía.
3. La *ascitis pancreática* y la *rotura del conducto pancreático* diagnósticos que pueden confirmarse con MRCP o ERCP. La colocación de una endoprótesis por al menos seis semanas tienen eficacia >90% para resolver las fístulas.

PANCREATITIS CRÓNICA

La pancreatitis crónica es un trastorno patológico caracterizado por daño pancreático irreversible.

ETIOLOGÍA

El alcoholismo es la causa más frecuente de pancreatitis crónica clínicamente aparente; en 25% de los adultos se desconoce la causa. En el cuadro 151-3 se enumeran otras causas.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

El dolor es el síntoma cardinal. Otras manifestaciones incluyen pérdida de peso, esteatorrea y son comunes los síntomas de malabsorción. La exploración física a menudo es normal.

EXÁMENES DE LABORATORIO

No existen pruebas de laboratorio específicas para pancreatitis crónica. A menudo son normales las concentraciones séricas de amilasa y lipasa. Puede haber elevación de bilirrubinas séricas y fosfatasa alcalina. La elastasa-1 en heces y la biopsia de intestino delgado son útiles en la valoración de pacientes con sospecha de esteatorrea pancreática. Ocurre intolerancia a la glucosa en >50% de los pacientes. La prueba de estimulación de secretina es relativamente sensible para deficiencia del páncreas exocrino y se torna anormal cuando se ha perdido ≥60% de la función exocrina del páncreas.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las *radiografías simples* de abdomen revelan calcificaciones pancreáticas en 30 a 60% de los casos. La *CT* es la modalidad de imagen preferida seguida de la MRI, ecografía endoscópica y pruebas de función pancreática.

CUADRO 151-3 Pancreatitis crónica e insuficiencia exocrina del páncreas: sistema de clasificación TIGAR-O

Tóxicas-metabólicas	**Autoinmunitaria**
Alcohólicas	Pancreatitis crónica autoinmunitaria tipo I
Tabaquismo	IgG4 sistémica
Hipercalcemia	Pancreatitis crónica autoinmunitaria tipo 2
Hiperlipidemia	**Pancreatitis aguda recurrente grave**
Insuficiencia renal crónica	Posnecrótica (pancreatitis aguda grave)
Fármacos: abuso de fenacetina	Pancreatitis aguda recurrente
Toxinas: compuestos organoestánnidos (p. ej., dicloruro de dibutilestaño, DBTC)	Enfermedades vasculares/isquemia
Idiopáticas	Inducida por radiación
Inicio temprano	**Obstructiva**
Inicio tardío	Páncreas dividido
Tropical	Obstrucción del conducto (p. ej., tumor)
Genéticas	Quistes de la pared duodenal preampollar
Tripsinógeno catiónico (*PRSS1*)	Cicatrices postraumáticas de los conductos pancreáticos
Gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística gen (*CFTR*)	
Receptor sensible al calcio (*CASR*)	
Gen C de la quimiotripsina (*CTRC*)	
Gen inhibidor de la secreción de tripsina pancreática (*SPINK1*)	

Abreviaturas: DBTC, dicloruro de dibutilestaño, TIGAR-O, pancreatitis tóxicas-metabólicas, idiopáticas, genéticas, autoinmunitarias recurrentes y graves, obstructivas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante hacer diagnóstico diferencial con carcinoma pancreático; puede requerirse biopsia guiada por estudios radiográficos.

TRATAMIENTO PANCREATITIS CRÓNICA

El tratamiento se dirige al control del dolor y la malabsorción. El tratamiento del dolor en pacientes con pancreatitis crónica es difícil. Metaanálisis recientes han demostrado que no existe beneficio consistente con el tratamiento enzimático para reducir el dolor en casos de pancreatitis crónica. Un estudio prospectivo reciente reportó que la pregabalina puede mejorar el dolor en caso de pancreatitis crónica y puede reducir las necesidades de analgésicos. La cirugía con descompresión de los conductos pancreáticos puede controlar el dolor si existe enfermedad de conductos de grueso calibre. La pancreatectomía subtotal también puede controlar el dolor pero al costo de insuficiencia exocrina y diabetes. La malabsorción se trata con dieta con bajo contenido de grasa y sustitución de enzimas pancreáticas. Como las enzimas pancreáticas se desactivan por el ácido, los fármacos que reducen la producción de ácido (p. ej., omeprazol, bicarbonato de sodio) pueden mejorar su eficacia (pero no deben administrarse con preparaciones con cubierta entérica). Puede ser necesario administrar insulina para el control de la glucemia.

COMPLICACIONES

Dolor abdominal crónico, gastroparesia, malabsorción, trastornos de la digestión, intolerancia a los carbohidratos. Retinopatía no diabética por deficiencia de vitamina, de zinc o de ambos, hemorragia de tubo digestivo, ictericia, ascitis pancreática, necrosis de grasa subcutánea, enfermedad ósea metabólica. Aumento del riesgo para carcinoma pancreático. Es común la adicción a los narcóticos.



Para una revisión más detallada, véase Conwell DL, Greenberger NJ, Banks PA: Estudio del paciente con enfermedad pancreática, cap. 370, p. 2086; Conwell DL, Banks PA, Greenberger NJ: Pancreatitis aguda y crónica, cap. 371, p. 2090, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

152 Hepatitis aguda

HEPATITIS VIRAL

La *hepatitis viral aguda* es una infección sistémica que afecta sobre todo el hígado. El cuadro clínico se caracteriza por malestar, náusea, vómito, diarrea y febrícula, seguidos de orina oscura, ictericia y hepatomegalia sensible; es posible que sea subclínica y que se detecte por el aumento en la concentración de aspartatoaminotransferasas y alaninaaminotransferasas (AST y ALT). La hepatitis B puede relacionarse con fenómenos de complejos inmunitarios, incluidos artritis, enfermedad parecida a la del suero, glomerulonefritis y vasculitis semejante a poliarteritis nudosa. Las enfermedades similares a hepatitis se producen no sólo por virus hepatotrópicos (A, B, C, D, E), sino también por otros virus (Epstein-Barr, CMV, coxsackievirus, etc.), alcohol, fármacos, hipotensión e isquemia, así como por colecistopatías (cuadro 152-1).

HEPATITIS A (HAV)

Picornavirus de 27 nm (hepatovirus) con genoma monocatenario de RNA.

Evolución clínica. Figura 152-1.

Resultado

Recuperación en seis a 12 meses, casi siempre sin secuelas clínicas; un pequeño porcentaje tiene una o dos recurrencias clínicas y serológicas aparentes; en algunos casos, hay colestasis marcada que sugiere obstrucción biliar. Los casos letales son raros (hepatitis fulminante) y no existe el estado de portador.

Diagnóstico

IgM anti-HAV en una muestra de suero de la fase activa o convaleciente.

Epidemiología

Transmisión fecal-oral; endémica en países en vías de desarrollo; epidemias transmitidas por alimento y agua; brotes en guarderías, instituciones de residencia prolongada.

CUADRO 152-1 Características clínicas y epidemiológicas de las hepatitis virales

Característica	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubación (días)	15-45, media 30	30-180, media 60-90	15-160, media 50	30-180, media 60-90	14-60, media 40
Comienzo	Agudo	Insidioso o agudo	Insidioso	Insidioso o agudo	Agudo
Preferencia por edades	Niños y adultos jóvenes	Adultos jóvenes (por contacto sexual y vía percutánea), lactantes y preescolares	Cualquier edad, pero es más común en adultos	Cualquier edad (semejante a HBV)	Casos epidémicos: adultos jóvenes (20-40 años); casos esporádicos: adultos mayores >60 años)
Transmisión					
Fecal-oral	+++	–	–	–	+++
Percutánea	Poco usual	+++	+++	+++	–
Perinatal	–	+++	±[a]	+	–
Sexual	±	++	±[a]	++	–
Características clínicas					
Intensidad	Leve	Ocasionalmente grave	Moderada	Ocasionalmente grave	Leve
Fulminante	0.1%	0.1-1%	0.1%	5–20%[b]	1-2%[e]
Evolución hasta la forma crónica	Ninguno	Ocasional (1-10%) (90% de recién nacidos)	Común (85%)	Común[d]	Ninguna[f]
Portador	Ninguno	0.1-30%[c]	1.5-3.2%	Variable[g]	Ninguno
Cáncer	Ninguno	+ (infección neonatal)	+	±	Ninguno
Pronóstico	Excelente	Peor con la edad, debilidad	Moderada	Satisfactorio en casos agudos, insatisfactorio en casos crónicos	Satisfactorio

Profilaxia	Ig, vacuna con virus inactivado	HBIG, vacuna obtenida por bioingeniería	Ninguna	Vacuna con HBV (ninguna para los portadores de dicho virus)	Vacuna

[a] Predominantemente por infección de VIH y viremia de alto nivel en el caso original (índice); riesgo casi 5%.
[b] Hasta 5% en HBV/HDV aguda como coinfección; incluso 20% en la sobreinfección de HDV en el caso de infección crónica por HBV.
[c] Varía enormemente en todo el mundo y subpoblaciones dentro de cada país; consúltese el texto.
[d] En la coinfección aguda por HBV/HDV; la frecuencia de casos crónicos es igual a la observada con HBV; en la sobreinfección por HDV invariablemente aparece el estado crónico.
[e] 10 a 20% en embarazadas.
[f] Excepto tal como se observa en personas que reciben un aloinjerto de hígado y muestran inmunodepresión y en otros hospedadores inmunodeprimidos.
[g] Frecuente en países del Mediterráneo, poco común en Estados Unidos y el Occidente de Europa.
Abreviaturas: HBIG, concentrado inmunoglobulínico de hepatitis B (consúltese el texto respecto a las otras abreviaturas).

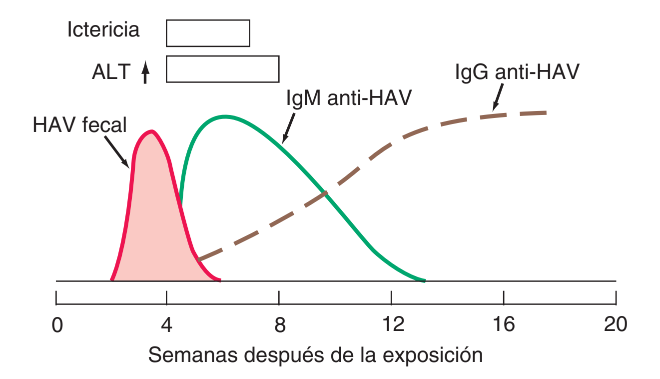


FIGURA 152-1 Esquema de manifestaciones típicas clínicas y de laboratorio de HAV. ALT, alanina aminotransferasa.

Profilaxia

Después de exposición: inmunoglobulina, 0.02 mL/kg intramuscular (IM) dentro de las dos primeras semanas después de haber tenido contacto doméstico e institucional (no contactos casuales en el trabajo). *Antes de la exposición*: vacuna HAV desactivada, 1 mL IM (la dosis en unidades depende de la formulación); la mitad de la dosis en niños; repetir a los seis a 12 meses; se dirige a viajeros, reclutas militares, personas que manipulan animales, personal de guarderías, trabajadores de laboratorio, pacientes con hepatopatía crónica, sobre todo con hepatitis C.

HEPATITIS B (HBV)

Hepadnavirus de 42 nm con cubierta superficial externa (HBsAg), núcleo de nucleocápside interna (HBcAg), DNA polimerasa y genoma de DNA bicatenario parcial de 3 200 nucleótidos. La forma circulante de HBcAg es el HBeAg, un marcador de replicación viral y capacidad de infección. Hay muchos serotipos y heterogeneidad genética.

Evolución clínica. Figura 152-2.

Resultado

Recuperación en >90% de los casos, hepatitis fulminante (<1%), hepatitis crónica o estado de portador (sólo 1 a 2% de los adultos sin alteraciones inmunitarias; mayor porcentaje en recién nacidos, personas de edad avanzada y en aquéllos con inmunodeficiencia), cirrosis y carcinoma hepatocelular (sobre todo después de infección crónica que comienza en la lactancia o la infancia temprana) (cap. 154). Se ha observado reactivación del HBV con la inmunodepresión, en especial con rituximab.

Diagnóstico

HBsAg en suero (infección aguda o crónica); IgM anti-HBc (anti-HBc temprano, indicador de infección aguda o reciente). La prueba más sensible es la detección del DNA de HBV en el suero; no suele solicitarse para el diagnóstico sistemático.

Epidemiología

Transmisión percutánea (pinchazo con aguja), sexual o perinatal. Endémica en el África Subsahariana y en el sureste de Asia, donde hasta 20% de la población adquiere la infección, casi siempre a edades tempranas.

Profilaxia

Después de la exposición en personas no vacunadas: inmunoglobulina para hepatitis B (HBIG), 0.06 mL/kg IM inmediatamente después del pinchazo de aguja y hasta 14 días ulteriores a la exposición

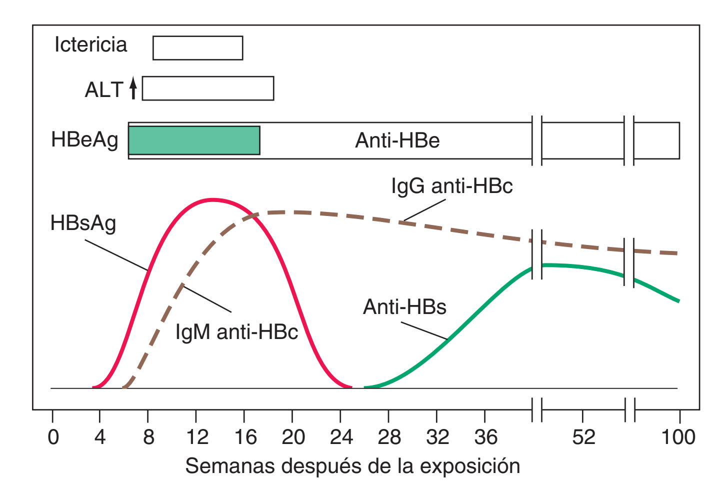


FIGURA 152-2 Esquema de manifestaciones clínicas y de laboratorio típicas de HBV. ALT, alanina aminotransferasa.

sexual, combinada con serie de vacunas. Para exposición perinatal (madre positiva para HbsAg), HBIG a razón de 0.05 mL en el muslo justo después de nacer y la serie de vacunas se inicia en las primeras 12 h de vida. *Antes de la exposición*: vacuna para hepatitis B recombinante IM (la dosis depende de la formulación, de que se trate de un adulto o un niño y del uso de hemodiálisis); a los 0, 1 y 6 meses; inyección en el deltoides, no en el glúteo. Se ha dirigido a grupos de alto riesgo (p. ej., trabajadores de la atención a la salud, personas con múltiples parejas sexuales, consumidores de fármacos IV, pacientes con hemodiálisis, hemofílicos, contactos domésticos y sexuales de portadores de HBsAg, personas que viajan a zonas endémicas, niños no vacunados <18 años). En Estados Unidos, ahora se recomienda la vacunación universal a todos los niños.

HEPATITIS C (HCV)

Causada por un virus semejante a flavivirus del género Hepacivirus con genoma de RNA con >9 000 nucleótidos; heterogeneidad genética. Periodo de incubación siete a ocho semanas.

Evolución clínica

A menudo el cuadro clínico es leve y está marcado por elevaciones fluctuantes en la concentración de aminotransferasa; la probabilidad de cronicidad es >50% y conduce a cirrosis en >20% de los casos.

Diagnóstico

Anti-HCV en suero. El inmunoanálisis actual de tercera generación incorpora proteínas del núcleo y regiones NS3 y NS5. El indicador más sensible de infección por HCV es el RNA del virus (fig. 152-3).

Epidemiología

El HCV conforma >90% de los casos de hepatitis relacionada con transfusión. El consumo de fármacos IV causa >50% de los casos notificados de hepatitis C. Hay poca evidencia de transmisión sexual o perinatal frecuente.

Profilaxia

Exclusión de donadores de sangre remunerados, prueba de anti-HCV en la sangre donada. La detección de anti-HCV por enzimoinmunoanálisis en donadores de sangre con ALT normal a menudo tiene resultado positivo falso (30%); el resultado debe confirmarse con RNA del HCV en suero.

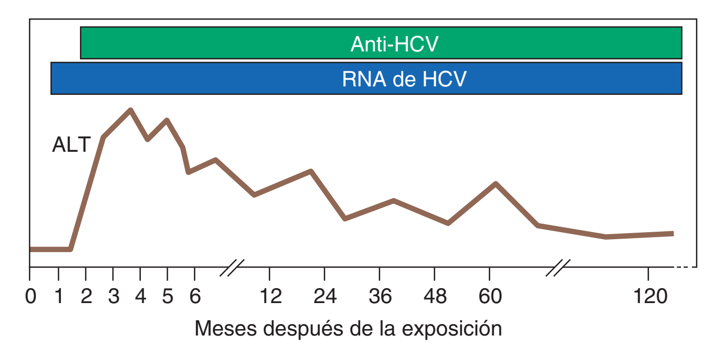


FIGURA 152-3 Esquema de manifestaciones de laboratorio típicas durante la hepatitis C que evoluciona a la cronicidad. El RNA de HCV es el primer fenómeno detectable, antes del incremento de ALT y la aparición de anti-HCV.

HEPATITIS D (HDV, AGENTE DELTA)

Virus defectuoso de 37 nm con RNA que requiere HBV para su replicación; produce infección junto con HBV o causa infección agregada en un portador crónico de HBV. Intensifica la gravedad de la infección por HBV (aceleración de la hepatitis crónica a cirrosis, a veces hepatitis aguda fulminante).

Diagnóstico

Anti-HDV en suero (en hepatitis D aguda, a menudo el título es bajo, transitorio; en hepatitis D crónica, el título es más alto y sostenido).

Epidemiología

Endémico entre portadores de HBV en la cuenca del Mediterráneo, donde se disemina sobre todo por vía no percutánea. En regiones no endémicas (p. ej., el norte de Europa, Estados Unidos), el HDV se disemina por vía percutánea entre los consumidores de fármacos intravenosos (IV) positivos para HBsAg o por transfusión en hemofílicos.

Profilaxia

Vacuna contra hepatitis B (sólo no portadores).

HEPATITIS E (HEV)

Causada por un agente de 29 a 32 nm que se considera relacionado con calicivirus. Se transmite por vía entérica y es causante de epidemias de hepatitis transmitidas por agua en India, partes de Asia y África y en Centroamérica. Enfermedad autolimitada con tasa de mortalidad alta (10 a 20%) en embarazadas.

TRATAMIENTO HEPATITIS VIRAL

Actividad según la tolerancia, dieta alta en calorías (a menudo se acepta mejor por la mañana). Hidratación IV en caso de vómito intenso, colestiramina, hasta 4 g VO c/6 h para el prurito intenso; evitar fármacos que se metabolicen en el hígado; los glucocorticoides no tienen aplicación. Trasplante hepático para insuficiencia hepática fulminante. En casos raros de HBV aguda grave, se ha usado con éxito el tratamiento con un nucleósido análogo. Gran parte de las autoridades recomendaría tratamiento antiviral para HBV aguda grave (cap. 153). En el caso de HCV aguda, en sitios en que es posible obtener antivirales de acción directa, se recomienda diferir el comienzo del tratamiento incluso seis meses, y emprender orientación y medición sistemática de los niveles del RNA de HCV. Después de tal práctica en el caso de infección

aguda (cap. 153), se usan los mismos regímenes recomendados para individuos que antes no habían sido tratados por infección crónica por HCV.

HEPATITIS POR SUSTANCIAS TÓXICAS Y FÁRMACOS

DEPENDIENTE DE DOSIS (HEPATOTOXINAS DIRECTAS)

El inicio es en 48 h, predecible, necrosis alrededor de la vénula hepática terminal. Los ejemplos de sustancias tóxicas incluyen tetracloruro de carbono, derivados de benceno, intoxicación con hongos, paracetamol o esteatosis microvesicular (p. ej., tetraciclinas, ácido valproico).

IDIOSINCRÁSICA

Dosis y tiempo de inicio variables; se afecta un pequeño porcentaje de las personas expuestas; puede relacionarse con fiebre, exantema, artralgias, eosinofilia. En muchos casos, el mecanismo en realidad implica un metabolito tóxico, tal vez determinado por mecanismos genéticos; los ejemplos incluyen isoniazida, halotano, fenitoína, metildopa, carbamazepina, diclofenaco, oxacilina y sulfonamidas.

TRATAMIENTO HEPATITIS POR SUSTANCIAS TÓXICAS Y FÁRMACOS

De apoyo, como en caso de hepatitis viral; retiro de la sustancia sospechosa y se incluye el uso de lavado gástrico y la administración oral de carbón o colestiramina. Trasplante hepático si es necesario. En la sobredosis de paracetamol, hay un tratamiento específico disponible en forma de compuestos sulfhidrilo (p. ej., *N*-acetilcisteína). Estos compuestos parecen actuar al proporcionar un reservorio de grupos sulfhidrilo para unirse con los metabolitos tóxicos o mediante la estimulación de la síntesis de glutatión hepático. El tratamiento debe iniciarse en las primeras 8 h siguientes a la ingestión, pero puede ser eficaz incluso si se administra hasta 24 a 36 h después de la sobredosis.

HEPATITIS FULMINANTE

Necrosis hepática masiva con alteración del estado de conciencia que ocurre dentro de las ocho semanas siguientes al inicio de la enfermedad.

ETIOLOGÍA

Infecciones (virales, incluidos HAV, HBV, HCV [pocas veces], HDV, HEV; bacterianas, por rickettsias, parasitarias), fármacos y toxinas, isquemia (estado de choque), síndrome de Budd-Chiari, hepatitis crónica activa idiopática, enfermedad de Wilson aguda, síndromes adiposos microvesiculares (síndrome de Reye, hígado graso agudo del embarazo).

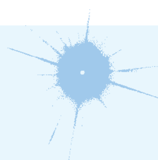
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro inicial suele incluir signos y síntomas de encefalopatía que evolucionan y llegan al coma profundo. La combinación de disminución rápida del volumen del hígado, aumento rápido del nivel de bilirrubina y prolongación extraordinaria del tiempo de protrombina, junto con disminución de los niveles de aminotransferasa, aunada a signos clínicos como confusión, desorientación, somnolencia, ascitis y edema, indica que la persona tiene insuficiencia hepática con encefalopatía. Es frecuente el edema cerebral; entre los fenómenos terminales están: compresión del tronco encefálico, hemorragias de vías gastrointestinales, septicemia, insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular e insuficiencia renal. La tasa de mortalidad es muy alta (>80% en personas en coma profundo).

TRATAMIENTO HEPATITIS FULMINANTE

El objetivo del tratamiento es el apoyo del paciente por medio de la conservación del equilibrio de líquidos, apoyo de la circulación y de la respiración, control de hemorragias, corrección de hipoglucemia y el tratamiento de otras complicaciones del estado comatoso, en

anticipación a la fase de regeneración y reparación del hígado. Es necesario restringir la cantidad de proteínas que ingresan y administrar por vía oral lactulosa o neomicina. El factor que al parecer mejora la supervivencia son las medidas intensivas y meticulosas, que incluyen antibioticoterapia profiláctica. En estos casos hay que pensar en el trasplante de hígado.



Para una revisión más detallada, véase Dienstag JL: Hepatitis viral aguda, cap. 360, p. 2004, y Lee WM, Dienstag JL: Hepatitis por sustancias tóxicas y fármacos, cap. 361, p. 2023, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

153 Hepatitis crónica

Un grupo de trastornos caracterizados por una reacción inflamatoria crónica en el hígado durante al menos seis meses.

GENERALIDADES

ETIOLOGÍA

Virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis D (HDV, agente δ), fármacos (metildopa, nitrofurantoína, isoniazida, dantroleno), hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de antitripsina α_1.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La hepatitis crónica puede clasificarse por *grado* y por *etapa*. El grado es una valoración histológica de necrosis y actividad inflamatoria y se basa en el análisis de la biopsia hepática. La etapa de la hepatitis crónica refleja el nivel de progresión de la enfermedad y se fundamenta en el grado de fibrosis (cuadro 362-2, p. 2032, HPMI-19).

PRESENTACIÓN

Espectro clínico amplio que va desde elevaciones asintomáticas de la aminotransferasa sérica hasta hepatitis en apariencia aguda, incluso fulminante. Los síntomas frecuentes incluyen fatiga, malestar, anorexia, febrícula; la ictericia es frecuente en la enfermedad grave. Algunos pacientes se presentan con complicaciones de la cirrosis: ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía, coagulopatía e hiperesplenismo. En la infección crónica por HBV o HCV y en la hepatitis autoinmunitaria es probable que predominen las manifestaciones extrahepáticas.

HEPATITIS B CRÓNICA

Ocurre hasta en 1 a 2% de los casos de hepatitis B aguda en sujetos sin anomalías inmunitarias; es más frecuente en inmunodeprimidos. Espectro de la enfermedad: antigenemia asintomática, hepa-

titis crónica, cirrosis, cáncer hepatocelular; la fase aguda a menudo se relaciona con síntomas continuos de hepatitis, aumento de las concentraciones de aminotransferasa, presencia en suero de HBeAg y DNA del HBV, así como presencia en el hígado de la forma de HBV en replicación. En algunos pacientes, en la fase tardía, hay mejoría clínica y bioquímica; desaparición de HBeAg y DNA del HBV; aparición de anti-HBeAg en suero e integración del DNA del HBV en el genoma del hepatocito del hospedador.

En los países mediterráneos y europeos, así como en Asia, una variante frecuente se caracteriza por DNA del HBV fácil de detectar, pero sin HBeAg (reactiva a anti-HBeAg). La mayoría de estos casos se debe a una mutación en la región pre-C del genoma del HBV que impide la síntesis de HBeAg (puede aparecer durante la evolución de la infección con el tipo nativo de HBV como resultado de la presión inmunitaria y también podría representar algunos casos de hepatitis B fulminante). Al final, la hepatitis B crónica conduce a cirrosis en 25 a 40% de los casos (sobre todo en pacientes con infección agregada por HDV o con la mutación pre-C) y carcinoma hepatocelular en muchos de estos pacientes (en especial, cuando la infección crónica se adquiere a edad temprana).

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS (MEDIADAS POR COMPLEJO INMUNITARIO)

Exantema, urticaria, artritis, vasculitis semejante a poliarteritis nudosa, polineuropatía y glomerulonefritis.

TRATAMIENTO HEPATITIS B CRÓNICA

Hoy día, se cuenta con siete fármacos aprobados para el tratamiento del HBV crónico: interferón α (IFN-α), interferón pegilado (PEG IFN), lamivudina, adefovir dipivoxilo, entecavir, telbivudina y tenofovir (cuadro 153-1). El IFN-α ha sido sustituido por PEG IFN. En el cuadro 153-2, se resumen las recomendaciones para el tratamiento del HBV crónico.

HEPATITIS C CRÓNICA

Se presenta después de 50 a 70% de los casos de hepatitis C esporádica y relacionada con transfusión. El cuadro clínico es leve, a menudo con aumentos de aminotransferasa que van y vienen; hepatitis crónica ligera en la biopsia hepática. Las manifestaciones extrahepáticas incluyen crioglobulinemia, porfiria cutánea tardía, glomerulonefritis membranoproliferativa y sialoadenitis linfocítica. El diagnóstico se confirma con la detección de anti-HCV en suero. Puede causar cirrosis en ≥20% de los casos luego de 20 años.

TRATAMIENTO HEPATITIS C CRÓNICA

Se estratifica con base en el genotipo de HCV y el antecedente de haber recibido o no tratamiento para la enfermedad, además de factores específicos del paciente (cuadros 153-3 y 153-4). Las opciones terapéuticas para la HCV crónica han cambiado con rapidez de forma tal que las recomendaciones actuales, que han sido establecidas por grupos de expertos, deben ser revisadas antes de decidir cuál es el régimen terapéutico más apropiado.

HEPATITIS A

La hepatitis A rara vez causa insuficiencia hepática fulminante, pero puede hacerlo con más frecuencia en pacientes con hepatopatía crónica, sobre todo en aquéllos con hepatitis B o C crónica. La vacuna para la hepatitis A es inmunógena y bien tolerada en sujetos con hepatitis crónica. Por tanto, los sujetos con hepatopatía crónica, en especial quienes padecen hepatitis B o C crónica, deben vacunarse contra hepatitis A.

CUADRO 153-1 Comparación del interferón pegilado (PEG IFN), lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir en la hepatitis B[a] crónica

Característica	PEG IFN[b]	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Telbivudina	Tenofovir
Vía de administración	Inyección subcutánea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Duración del tratamiento[c]	48-52 semanas	≥52 semanas	≥48 semanas	≥48 semanas	≥52 semanas	≥48 semanas
Tolerancia	Mal tolerado	Bien tolerado	Bien tolerado, se recomienda la vigilancia de creatinina	Bien tolerado	Bien tolerado	Bien tolerado; se recomienda la vigilancia de creatinina
Seroconversión de HBeAg						
Tratamiento por 1 año	18-20%	16-18%	12%	21%	22%	21%
Tratamiento por >1 año	NA	hasta 50% a 5 años	43% a 3 años[d]	31% a 2 años 44% a 6 años	30% a 2 años	40% a 5 años
Reducción DNA del HBV Log_{10} (copias promedio/mL)						
Reactivo a HBeAg	4.5	5.5	Mediana de 3.5-5	6.235.0	6.4	6.2
Negativo a HBeAg	4.1	4.4-4.7	Mediana de 3.5-3.9		5.2	4.6
PCR de DNA del HBV negativa (<300-400 copias/mL; <1 000 copias/mL para adefovir) al final del año 1						
Reactivo a HBeAg	10-25%	36-44%	13-21%	67% (91% a 4 años)	60%	76%
Negativo a HBeAg	63%	60-70%	48-77%	90%	88%	93%
Normalización de ALT al final de 1 año						

Reactivo a HBeAg	39%	41-75%	48-61%	68%	77%	68%
Negativo a HBeAg	34-38%	62-79%	48-77%	78%	74%	76%
Pérdida de HBsAg en 1 año	3-4%	≤1%	0%	2%	<1%	3%
>1 año	12% 5 años después 1 año de tratamiento	Sin datos	5% a 5 años	6% en 6 años	Sin datos	8% en 5 años
Mejoría histológica (reducción ≥2 puntos en HAI) después de 1 año						
Reactivo a HBeAg	38% a 6 meses	49-56%	53-68%	72%	65%	74%
Negativo a HBeAg	48% a 6 meses	61-66%	64%	70%	67%	72%
Resistencia viral	Ninguna	15-30% a 1 año 70% a 5 años	Ninguna a 1 año 29% a 5 años	≤1% a 1 año[e] 1.2% a 6 años[e]	Hasta 5% a 1 año Hasta 22% a 2 años	0% a 1 año 0% a 5 años
Categoría embarazo	C	C[f]	C	C	B	B
Costo (en dólares de Estados Unidos) por 1 año	~$18 t000	~2 500	~6 500	~8 700[g]	~6 000	~6 000

[a] Por lo general, estas comparaciones se basan en datos de cada fármaco valorado de forma individual en comparación con placebo en estudios clínicos para registro porque, con raras excepciones, estas comparaciones no se basan en pruebas frente a frente con estos fármacos, por lo que las ventajas y las desventajas relativas deben interpretarse con cuidado.
[b] El interferón α estándar administrado a diario o tres veces por semana es un tratamiento aprobado para hepatitis B crónica, pero se sustituyó por interferón pegilado (PEG IFN), que se administra una vez a la semana y es más eficaz. El interferón estándar no tiene ventajas sobre el pegilado.
[c] Duración del tratamiento en estudios de eficacia clínica; el uso en la práctica clínica puede variar.
[d] Por un error en la asignación al azar generada por computadora que derivó en la mala distribución del fármaco frente al placebo durante el segundo año de tratamiento en estudio clínico, la frecuencia de seroconversión de HBeAg luego del primer año es una estimación (análisis de Kaplan-Meier) basada en el pequeño subgrupo en el que adevofir se administró correctamente.
[e] Siete por ciento durante un año de tratamiento (43% a 4 años) en pacientes resistentes a lamivudina.
[f] Pese a su designación como fármaco de clase C, la lamivudina tiene un registro amplio de seguridad durante el embarazo en mujeres con VIH/sida.
[g] Aproximadamente $17 400 en pacientes resistentes a lamivudina.
Abreviaturas: ALT, aminotransferasa de alanina; HAI, índice de actividad histológica; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; NA, no aplicable; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

CUADRO 153-2 Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis B crónic[a]

Estado del HBeAg	Clínica	DNA del HBV (mL/IU)	ALT	Recomendación
HBeAg-reactivo	[b]	$>2 \times 10^4$	$\leq 2 \times$ ULN[c,d]	Sin tratamiento; vigilar. En pacientes >40 años de edad, con antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular, ALT elevada persistente al doble, o ambas situaciones; la biopsia hepática ayuda a tomar la decisión para tratamiento
	Hepatitis crónica	$>2 \times 10^4$[d]	$>2 \times$ ULN[d]	Tratar[e]
	Cirrosis compensada	$>2 \times 10^3$	< o > ULN	Tratar[e] con fármacos VO, no PEG IFN
	Cirrosis descompensada	$<2 \times 10^3$	>ULN	Considerar tratamiento[f]
		Detectable	< o > ULN	Tratar[e] con fármacos VO[g], no PEG IFN; enviar para trasplante hepático
		Indetectable	< o > ULN	Observación; enviar para trasplante hepático
HBeAg-negativo	[b]	$\leq 2 \times 10^3$	≤ULN	Portador inactivo; no es necesario el tratamiento
	Hepatitis crónica	$>10^3$	1 a $>2 \times$ ULN[d]	Probable biopsia hepática; tratar[h] cuando la biopsia muestra inflamación o fibrosis moderada a grave
	Hepatitis crónica	$>10^4$	$>2 \times$ ULN[d]	Tratar[h]
	Cirrosis compensada	$>2 \times 10^3$	< o > ULN	Tratar[e] con fármacos orales, no PEG IFN
		$<2 \times 10^3$	>ULN	Considerar tratamiento[f]
	Cirrosis descompensada	Detectable	< o > ULN	Tratar[h] con fármacos orales[g], no PEG IFN, enviar para trasplante hepático
		Indetectable	< o > ULN	Observación, enviar para trasplante hepático

[a] Con base en las guías prácticas de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD). Con excepción de lo que se indica en los pies de página, estas normas son similares a las que publica la *European Association for the Study of the Liver* (EASL).
[b] La hepatopatía tiende a ser más leve o inactiva desde el punto de vista clínico; la mayoría de estos pacientes no se somete a una biopsia hepática.
[c] Este patrón es frecuente durante los primeros decenios de vida entre los pacientes asiáticos infectados al nacimiento.
[d] Según las normas de la EASL, se administra tratamiento cuando el DNA del HBV es $>2 \times 10^3$ UI/mL y la ALT>ULN.
[e] Uno de los fármacos orales potentes con una mayor barrera a la resistencia (entecavir o tenofovir) o PEG IFN se utiliza como tratamiento de primera elección (véase texto). Estos fármacos orales, pero no PEG IFN, se utilizan en los pacientes con resistencia o intolerancia al IFN y los inmunodeprimidos. El PEG IFN se administra cada semana por inyección SC durante un año; los fármacos orales se administran diariamente por lo menos durante un año y de manera indefinida o cuando menos seis meses después de la seroconversión de HBeAg.
[f] Según las normas de la *Europen Association for the Study of the Liver* (EASL), los pacientes con cirrosis compensada y DNA detectable de HBV a cualquier nivel, incluso con una ALT normal, son elegibles para recibir tratamiento. La mayor parte de los expertos recomienda tratamiento indefinido, incluso después de la seroconversión de HbeAg.
[g] Dado que la resistencia elimina los beneficios antivirales y provoca un mayor deterioro en la cirrosis descompensada, se recomienda un régimen de resistencia reducida: monoterapia con entecavir o tenofovir o una combinación de lamivudina (o telbivudina) ya que hay mayor tendencia a la resistencia con adefovir. El tratamiento se instituye de urgencia.
[h] La seroconversión de HbeAg no constituye una opción, por lo cual la meta del tratamiento es suprimir el DNA del HBV y mantener una ALT normal. El PEG IFN se administra por inyección subcutánea cada semana durante un año; hay que tener cuidado cuando se utiliza un intervalo de seis meses después del tratamiento para definir la respuesta sostenida, ya que la mayor parte de estas respuestas se pierde más adelante. Los fármacos orales, entecavir o tenofovir, se administran diariamente, por lo general por tiempo indefinido o, como sucede rara vez, cuando la respuesta viral y bioquímica se acompaña de seroconversión de HbsAg.
[i] En los pacientes ancianos y los que padecen fibrosis avanzada es posible reducir el umbral de DNA del HBV a $>2 \times 10^3$ UI/mL.
Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; HbeAg, antígeno Be de hepatitis; HbsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; PEG IFN, interferón pegilado; ULN, límite superior normal.

CUADRO 153-3 Interferón pegilado (PEG INF) α-2a y α-2b para hepatitis C crónica

	PEG IFN α-2b	PEG IFN α-2a
Tamaño de PEG	12 kDa lineal	40 kDa ramificado
Semivida de eliminación	54 h	65 h
Eliminación	725 mL/h	60 mL/h
Dosis	1.5 μg/kg (con base en el peso)	180 μg
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigerado
Dosis de ribavirina		
Genotipo 1	800-1 400 mg[a]	1 000-1 200 mg[b]
Genotipo 2/3	800 mg	800 mg
Duración del tratamiento		
Genotipo 1	48 semanas	48 semanas
Genotipo 2/3	48 semanas	24 semanas
Eficacia de tratamiento combinado[d]	54%	56%
Genotipo 1	40-42%	41-51%
Genotipo 2/3	82%	76-78%

[a] En el estudio para registro de PEG IFN α-2b más ribavirina, el esquema óptimo fue 1.5 μg de PEG IFN más 800 mg de ribavirina, pero un análisis *post hoc* de este estudio sugirió que son mejores dosis mayores de ribavirina. En los estudios clínicos ulteriores de PEG IFN α-2b con ribavirina en los pacientes con genotipo 1, se han corroborado las siguientes dosis diarias de ribavirina: 800 mg para los pacientes que pesan <65 kg, 1 000 mg para los sujetos que pesan entre 65 a 85 kg, 1 200 para los que pesan >85 a 105 kg y 1 400 mg para los que pesan >105 kg.
[b] Mil miligramos para los pacientes que pesan <75 kg; 1 200 mg para quienes pesan ≥75 kg.
[c] En el estudio clínico de registro de PEG IFN α-2b con ribavirina, los pacientes recibieron tratamiento durante 48 semanas; sin embargo, la información de otros estudios clínicos sobre IFN tradicional y otros PEG IFN demuestran que bastan 24 semanas para los pacientes con genotipos 2 y 3. En los enfermos con genotipo 3 con fibrosis/cirrosis avanzada y/o RNA abundante de HCV, se prefiere completar 48 semanas.
[d] Los intentos por comparar ambas preparaciones de PEG IFN con base en los resultados de los estudios clínicos de registro se confunden por las diferencias entre los estudios de los dos fármacos en cuanto a los detalles metodológicos (distintas dosis de ribavirina, diferentes métodos para registrar la depresión y otros efectos adversos) y la composición de la población del estudio (distinta proporción con fibrosis/cirrosis, proporción de Estados Unidos frente a la internacional, el peso promedio, la proporción con genotipo 1 y proporción con abundante RNA del HCV. Al comparar ambas preparaciones de PEG IFN en el estudio clínico ideal publicado en el año 2009, ambos fármacos resultaron ser equiparables en cuanto a tolerancia y eficacia. El PEG IFN α-2b se administró a intervalos semanales con una dosis basada en el peso de 1.0 μg/kg o 1.5 μg/kg y el PEG IFN α-2a se administró a intervalos semanales en dosis fija de 180 μg. En el caso de PEG IFN α-2b, la dosis diaria de ribavirina con base en el peso varió de 800 a 1 400 mg según los criterios de peso, (véase pie de cuadro[a]), mientras para PEG IFN α-2a la dosis diaria de ribavirina con base en el peso varió de 1 000 a 1 200 mg (véase pie de cuadro,[b]). Para ambas ramas del estudio de PEG IFN α-2b, la dosis de ribavirina se redujo por efectos adversos a razón de 200 a 400 mg; para PEG IFN α-2a, la dosis de ribavirina se redujo a razón de 600 mg por intolerancia. En 38.0% del grupo que recibió dosis reducidas de PEG IFN α-2b, se observaron respuestas virales sostenidas, lo cual ocurrió en 39.8% de los que recibieron una dosis completa tradicional de PEG IFN α-2b y en 40.9% de quienes recibieron PEG IFN α-2a.
Abreviaturas: RNA del HCV, RNA del virus de hepatitis C; PEG, polietilenglicol; PEG IFN, interferón pegilado.

CUADRO 153-4 Indicaciones y recomendaciones para tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica[a]

Indicaciones estándar para el tratamiento[a]

Las Guías de *AASLD* y *EASL* de 2015 recomiendan el tratamiento para todos los casos de fibrosis avanzada y difieren el tratamiento para aquellos con fibrosis en etapas tempranas de la siguiente manera:

AASLD

- Se recomienda el tratamiento para todo paciente con infección crónica por HCV, con excepción de aquellos con baja esperanza de vida a causa de enfermedades asociadas.
- El tratamiento inmediato se asigna con la mayor prioridad para aquellos pacientes con fibrosis avanzada (etapa F3 de Metavir), para aquellos con cirrosis compensada (etapa F4 de Metavir); para receptores de trasplante hepático y para pacientes con hepatitis C extrahepática grave.

EASL

- Todos los individuos sin tratamiento previo y pacientes con tratamiento previo con hepatopatía compensada y descompensada.
- Debe priorizarse el tratamiento para pacientes con fibrosis significativa (calificaciones F3 o F4 de METAVIR).
- En pacientes con enfermedad menos grave la indicación y el momento oportuno del tratamiento deben individualizarse.

Toma de decisiones para el tratamiento antiviral en forma individual

Niños (edad <18 años): no se recomiendan los inhibidores de la proteasa.

Edad >70 años (en estudios clínicos con inhibidores de la proteasa, los estudios con telaprevir incluyeron a pacientes de 18 a 70 años; los estudios con boceprevir incluyeron pacientes >18 años de edad [no se estableció un límite superior para la edad]).

Hepatitis leve en la biopsia hepática.

Personas con insuficiencia renal grave (se requieren la reducción de la dosis de interferón pegilado y ribavirina).

Enfermedad por VIH tratada de forma simultánea, pero poniendo atención a las interacciones farmacológicas.

Tratamiento de mantenimiento recomendado a largo plazo: ninguno

Tratamiento de mantenimiento a largo plazo en individuos que no responden al tratamiento: no se recomienda

No se recomienda el tratamiento antiviral

Cirrosis descompensada (contraindicada con regímenes con interferón).

Embarazo (la ribavirina es teratógena, se desconocen los efectos de DAA).

Contraindicación para el uso de fármacos antivirales.

Regímenes terapéuticos

INDIVIDUOS SIN TRATAMIENTO PREVIO

Genotipo 1a:

- Daclatasvir, 60 mg y sofosbuvir, 400 mg/día por 12 semanas (sin cirrosis) o por 24 semanas con o sin ribavirina con base en el peso corporal (cirrosis).
- Ledipasvir, 90 mg y sofosbuvir, 400 mg/día por 12 semanas.
- Paritaprevir 150 mg/día y ritonavir 100 mg/ombitasvir 25 mg + dasabuvir cada 12 horas, 250 mg + ribavirina con base en el peso corporal por 12 semanas (sin cirrosis) o por 24 semanas (con cirrosis).
- Simeprevir, 150 mg y sofosbuvir, 400 mg/día por 12 semanas (sin cirrosis) o por 24 semanas (cirrosis sin mutación q80K) con o sin ribavirina con base en el peso corporal.

(*continúa*)

CUADRO 153-4 Indicaciones y recomendaciones para tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica[a] (*Continuación*)

Genotipo 1b:

- Igual que para el genotipo 1a, con excepción de paritaprevir, 150 mg/día/ritonavir 100 mg/ombitasvir, 25 mg + dasabuvir 250 mg cada 12 h, sin administrar ribavirina.

Genotipo 2:

- Daclatasvir, 60 mg y sofosbuvir, 400 mg/día por 12 semanas en pacientes que no pueden tolerar la ribavirina.
- Sofosbuvir, 400 mg/día + ribavirina con base en el peso corporal por 12 semanas en pacientes no cirróticos y por 16 semanas si el paciente es cirrótico.

Genotipo 3:

- Daclatasvir, 60 mg y sofosbuvir, 800 mg/día por 12 semanas (sin cirrosis) o por 24 semanas con o sin ribavirina con base en el peso corporal (cirrosis).
- Sofosbuvir, 400 mg/día y ribavirina con base en el peso corporal + PEG-interferón semanal si el paciente es elegible para recibir interferón.
- Tratamiento alternativo: sofosbuvir, 400 mg/día y ribavirina con base en el peso corporal por 24 semanas.

Genotipo 4:

- Ledipasvir, 90 mg y sofosbuvir, 400 mg/día por 12 semanas.
- Administración daria de paritaprevir, 150 mg/ritonavir 100 mg/ombitasvir, 25 mg + ribavirina con base en el peso corporal por 12 semanas.
- Sofosbuvir, 400 mg/día + ribavirina con base en el peso corporal por 24 semanas.
- Tratamiento alternativo: sofosbuvir, 400 mg/día + ribavirina con base en el peso corporal + peginterferón semanal por 12 semanas.

Genotipos 5 y 6:

- Ledipasvir, 90 mg/sofosbuvir, 400 mg/día por 12 semanas.
- Tratamiento alternativo: sofosbuvir, 400 mg + ribavirina con base en el peso corporal + PEG-interferón semanal por 12 semanas.

PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO

Para las guías más recientes:

- AASLD Guidelines; http://www.hcvguidelines.org
- EASL guidelines: http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015

Características asociadas con disminución de la respuesta

Genotipo y subtipo

Tratamiento previo

Extensión de la fibrosis

[a] Las recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C cambian con rapidez y nuevas recomendaciones sustituyen a las enumeradas en este cuadro. Antes de tomar cualquier decisión terapéutica, deben revisarse las guías más recientes, que pueden encontrarse en las páginas electrónicas mostradas en el cuadro.
Abreviaturas: AASLD, *American Society for the Study of Liver Diseases*; ALT, alanino aminotransferasa; DAA, antivirales de acción directa; EASL, *European Association for the Study of the Liver*; HCV, virus de la hepatitis C; IFN, interferón; PEG IFN, interferón pegilado; IU, unidades internacionales (1 IU /mL equivale a 2.5 copias/mL).

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

CLASIFICACIÓN

Tipo I: hepatitis autoinmunitaria clásica, anticuerpos contra músculo liso y anticuerpos antinucleares (ANA). *Tipo II*: se relaciona con anticuerpos contra microsomas de hígado y riñón (anti-LKM), que se dirigen contra el citocromo P450IID6 (se ve sobre todo en el sur de Europa). *Tipo III*: los enfermos carecen de ANA y anti-LKM y poseen anticuerpos reactivos con citoqueratinas del hepatocito; el cuadro clínico es similar al tipo I. Un grupo internacional sugirió criterios para establecer un diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hepatitis autoinmunitaria clásica (tipo I): 80% mujeres, tercer a quinto decenios de la vida. Inicio súbito (hepatitis aguda) en 33% de los casos. Inicio gradual en 66%: ictericia progresiva, anorexia, hepatomegalia, dolor abdominal, epistaxis, fiebre, fatiga y amenorrea. Causa cirrosis, con una mortalidad >50% a cinco años sin tratamiento.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

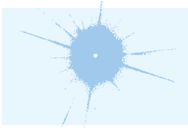
Exantema, artralgias, queratoconjuntivitis seca, tiroiditis, anemia hemolítica y nefritis.

ANOMALÍAS SEROLÓGICAS

Hipergammaglobulinemia, factor reumatoide positivo, anticuerpo contra músculo liso (40 a 80%), ANA (20 a 50%), anticuerpos antimitocondriales (10 a 20%), resultado negativo falso en enzimoinmunoanálisis contra HCV, pero casi nunca para RNA del HCV ni p-ANCA atípicos. Tipo II: anticuerpos contra LKM.

TRATAMIENTO HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

Está indicado en la enfermedad sintomática con evidencia de biopsia de hepatitis crónica grave (necrosis en puente), aumentos marcados de aminotransferasa (5 a 10 veces) e hipergammaglobulinemia. Prednisona o prednisolona, 30 a 60 mg al día VO, reducidas poco a poco hasta 10 a 15 mg/día en varias semanas; a menudo se administra también azatioprina, 50 mg cada 24 h VO, para permitir reducir las dosis de glucocorticoides y evitar los efectos adversos de los esteroides. Vigilar las pruebas de función hepática cada mes. Es posible que los síntomas mejoren con rapidez, pero la mejoría bioquímica puede tardar semanas o meses y la histopatológica subsiguiente (a lesión de hepatitis crónica leve o biopsia normal) hasta 18 a 24 meses. El tratamiento debe continuarse por lo menos 12 a 18 meses. Se presenta recurrencia al menos en 50% de los casos (repetir tratamiento). Para las recurrencias frecuentes, considérese un régimen de sostén con dosis bajas de glucocorticoides o azatioprina, 2 mg/kg/día.



Para una revisión más detallada, véase Dienstag JL: Hepatitis crónica, cap. 362, p. 2031, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

154 Cirrosis y hepatopatía alcohólica

CIRROSIS

La *cirrosis* se define con base en los rasgos histopatológicos; sus causas, manifestaciones clínicas y complicaciones son diversas. En la cirrosis, se produce fibrosis hepática hasta el punto que existe distorsión estructural, con formación de nódulos de regeneración, lo cual disminuye la función hepática.

ETIOLOGÍA (CUADRO 154-1)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pueden no ocurrir y la cirrosis se identifica de manera incidental en una cirugía.

Síntomas

Anorexia, náusea, vómito, diarrea, dolor vago en el cuadrante superior derecho, fatiga, debilidad, fiebre, ictericia, amenorrea, impotencia, infertilidad.

Signos

Telangiectasias en araña, eritema palmar, ictericia, ictericia escleral, crecimiento de glándulas parótidas y lagrimales, dedos hipocráticos (en "palillo de tambor"), contractura de Dupuytren, ginecomastia, atrofia testicular, hepatoesplenomegalia, ascitis, hemorragia del tubo digestivo (p. ej., varices), encefalopatía hepática.

Datos de laboratorio

Anemia (microcítica por hemorragia, macrocítica por deficiencia de folato; hemolítica, llamada *síndrome de Zieve*), pancitopenia (hiperesplenismo), prolongación del tiempo de protrombina (PT), pocas veces coagulación intravascular diseminada; hiponatremia, alcalosis hipopotasémica, trastornos en la glucosa e hipoalbuminemia.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Dependen de la situación clínica. Suero: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV, anti-HDV, hierro, capacidad total de unión del hierro, ferritina, anticuerpo antimitocondrial (AMA), anticuerpo contra músculo liso (SMA), anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales (anti-LKM), anticuerpos antinucleares (ANA), ceruloplasmina, antitripsina α_1 (y fenotipificación), ecografía abdominal y estudio Doppler, tomografía computarizada (CT) o imágenes por resonancia magnética (MRI) (pueden mostrar hígado cirrótico, esplenomegalia, colaterales, trombosis venosa). El diagnóstico definitivo a menudo depende de la biopsia hepática (percutánea, transyugular o abierta).

CUADRO 154-1 Causas de cirrosis

Alcoholismo	Cirrosis cardiaca
Hepatitis viral crónica	Hepatopatía metabólica hereditaria
Hepatitis B	Hemocromatosis
Hepatitis C	Enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmunitaria	Deficiencia de antitripsina α_1
Esteatosis hepática no alcohólica	Fibrosis quística
Cirrosis biliar	Cirrosis criptógena
Cirrosis biliar primaria	
Colangitis esclerosante primaria	
Colangiopatía autoinmunitaria	

CUADRO 154-2 Complicaciones de la cirrosis

Hipertensión portal	Coagulopatía
Varices gastroesofágicas	Deficiencia de factores
Gastropatía hipertensiva portal	Fibrinólisis
Esplenomegalia, hiperesplenismo	Trombocitopenia
Ascitis	Osteopatía
Peritonitis bacteriana espontánea	Osteopenia
Síndrome hepatorrenal	Osteoporosis
Tipo 1	Osteomalacia
Tipo 2	Anomalías hematológicas
Encefalopatía hepática	Anemia
Síndrome hepatopulmonar	Hemólisis
Hipertensión portopulmonar	Trombocitopenia
Desnutrición	Neutropenia

COMPLICACIONES (CUADRO 154-2 Y CAPS. 42, 43 Y 155)

El sistema de clasificación Child-Pugh se usa para pronosticar la gravedad de la cirrosis y el riesgo de complicaciones (cuadro 154-3).

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

El consumo excesivo de alcohol puede causar: hígado graso, hepatitis alcohólica, cirrosis. La cirrosis alcohólica origina cerca de 40% de las muertes por cirrosis. A menudo se niega el antecedente de consumo excesivo de alcohol. Las formas graves (hepatitis, cirrosis) se relacionan con el consumo de 160 g/día por 10 a 20 años; las mujeres son más susceptibles que los varones y generan hepatopatía avanzada con menor consumo de alcohol. Las hepatitis B y C son cofactores en la aparición de la hepatopatía. La desnutrición contribuye al surgimiento de cirrosis.

HÍGADO GRASO

A menudo se presenta como hepatomegalia asintomática con elevaciones ligeras en las pruebas bioquímicas hepáticas. Se revierte con la abstinencia de etanol y no conduce a cirrosis.

CUADRO 154-3 Clasificación de Child-Pugh para la cirrosis

Factor	Unidades	1	2	3
Bilirrubina sérica	µmol/L	<34	34-51	>51
	mg/100 mL	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Albúmina sérica	g/L	>35	30-35	<30
	g/100 mL	>3.5	3.0-3.5	<3.0
Tiempo de protrombina	Segundos prolongados	0-4	4-6	>6
	INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascitis		Ninguna	Fácil de controlar	Mal controlada
Encefalopatía hepática		Ninguna	Mínima	Avanzada

Nota: la calificación Child-Pugh se calcula al sumar las calificaciones de los primeros cinco factores y varía de 5-15. La clase Child-Pugh es A (calificación 5-6), B (7-9) o C (10 o más). La descompensación indica cirrosis con calificación de Child-Pugh de 7 o más (clase B). Este nivel es el criterio aceptado para ingresar a la lista de trasplante hepático. INR, razón internacional normalizada.

HEPATITIS ALCOHÓLICA

La presentación clínica varía desde asintomática hasta insuficiencia hepática grave con ictericia, ascitis, hemorragia del tubo digestivo y encefalopatía. Es usual que haya anorexia, náusea, vómito, fiebre, ictericia, hepatomegalia dolorosa. En ocasiones, se observa un cuadro colestásico que simula la obstrucción biliar. La aspartato aminotransferasa (AST) casi siempre es <400 U/L y más de dos veces más alta que la alanina aminotransferasa (ALT). Puede haber incremento de bilirrubina y leucocitos. El diagnóstico se define con los datos en la biopsia hepática: inflamación de hepatocitos, sustancia hialina alcohólica (cuerpos de Mallory), infiltración con polimorfonucleares, necrosis de hepatocitos, fibrosis venular pericentral.

OTRAS CONSECUENCIAS METABÓLICAS DEL ALCOHOLISMO

El aumento en la proporción de NADH/NAD causa acidemia láctica, cetoacidosis, hiperuricemia e hipoglucemia. Hay hipomagnesemia e hipofosfatemia. También se observa disfunción mitocondrial, inducción de enzimas microsómicas que alteran el metabolismo farmacológico, peroxidación de lípidos que origina daño de membranas, estado hipermetabólico; muchas manifestaciones de la hepatitis alcohólica son atribuibles a los efectos tóxicos del acetaldehído y las citocinas (interleucinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral [TNF], liberados por la detoxificación anormal de endotoxinas).

FACTORES DE PRONÓSTICO ADVERSO

Los pacientes graves con hepatitis alcohólica tienen tasas de mortalidad a 30 días >50%. La hepatitis alcohólica grave se caracteriza por: PT mayor de cinco veces el control, bilirrubina >137 μmol/L (>8 mg/100 mL), hipoalbuminemia e hiperazoemia. Puede calcularse una función de diferenciación al multiplicar 4.6 por (PT del paciente en segundos) (PT control en segundos) más bilirrubina sérica (mg/100 mL). Los valores de ≥32 se relacionan con un mal pronóstico. La calificación >21 del Modelo para Hepatopatía Terminal (MELD; *Model for End Stage Liver Disease),* conlleva un índice notable de mortalidad en caso de hepatitis de origen alcohólico. La ascitis, la hemorragia por varices, la encefalopatía y el síndrome hepatorrenal predicen un mal pronóstico.

TRATAMIENTO HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

La abstinencia es esencial; dieta de 8 500 a 12 500 kJ (2 000 a 3 000 kcal) con 1 g/kg de proteína (menos si hay encefalopatía). Complemento multivitamínico diario, 100 mg de tiamina, 1 mg de ácido fólico. Corregir deficiencias de potasio, magnesio y fosfato. Transfusiones de concentrado eritrocítico y plasma en caso necesario. Vigilar la glucemia (hipoglucemia en hepatopatía grave). Los pacientes con hepatitis grave de origen alcohólico definida como una función discriminativa >32 o MELD >20 deben recibir 40 mg de prednisona/día o 32 mg de prednisolona/día VO, por cuatro semanas, y después una etapa de disminución progresiva de las dosis.

Está demostrado que la pentoxifilina mejora la supervivencia, lo cual propició la inclusión de este fármaco como alternativa a los glucocorticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave. El trasplante hepático es una alternativa en pacientes muy bien seleccionados, en pacientes con cirrosis en etapa terminal.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (PBC)

La PBC es una colangitis intrahepática destructiva no supurativa progresiva. Hay un predominio marcado en mujeres, donde la mediana de edad es de 50 años. Se presenta como aumento asintomático en la fosfatasa alcalina (mejor pronóstico) o con prurito, ictericia progresiva, consecuencias de secreción biliar alterada y, al final, cirrosis e insuficiencia hepática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Prurito, fatiga, ictericia, xantelasma, xantomas, osteoporosis, esteatorrea, pigmentación cutánea, hepatoesplenomegalia e hipertensión portal; elevación sérica de las concentraciones de fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol e IgM.

ENFERMEDADES RELACIONADAS

Síndrome de Sjögren, colagenopatías vasculares, tiroiditis, glomerulonefritis, anemia perniciosa, acidosis tubular renal.

DIAGNÓSTICO

Anticuerpos antimitocondriales (AMA) en 90% (dirigidos contra enzimas del complejo piruvato deshidrogenasa y otras enzimas mitocondriales 2-oxo-ácido deshidrogenasa). La biopsia hepática es más importante en la PBC negativa para AMA. En la biopsia, se identifican cuatro etapas: etapa 1, destrucción de conductos biliares interlobulillares, granulomas; etapa 2, proliferación de microconductos; etapa 3, fibrosis; etapa 4, cirrosis.

PRONÓSTICO

Se relaciona con la edad, la concentración sérica de bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina y edema.

TRATAMIENTO CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico, a razón de 13 a 15 mg/kg al día, mejora las manifestaciones bioquímicas e histológicas de la enfermedad. La respuesta es mayor cuando se administra en fases iniciales. Colestiramina, 4 g VO con las comidas para el prurito; en casos resistentes, considerar rifampicina, naltrexona y plasmaféresis. Se administra calcio, vitamina D y bisfosfonatos para osteoporosis. Trasplante hepático en caso de enfermedad en etapa terminal.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Se considera en ausencia de contraindicaciones para la hepatopatía crónica, irreversible, progresiva o insuficiencia hepática fulminante cuando no hay un tratamiento alternativo (cuadro 154-4).

CUADRO 154-4 Indicaciones para trasplante hepático

Niños	Adultos
Atresia biliar	Cirrosis biliar primaria
Hepatitis neonatal	Cirrosis biliar secundaria
Fibrosis hepática congénita	Colangitis esclerosante primaria
Enfermedad de Alagille[a]	Hepatitis autoinmunitaria
Enfermedad de Byler[b]	Enfermedad de Caroli[c]
Deficiencia de antitripsina α_1	Cirrosis criptógena
Trastornos metabólicos hereditarios	Hepatitis crónica con cirrosis
Enfermedad de Wilson	Trombosis de vena hepática
Tirosinemia	Hepatitis fulminante
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno	Cirrosis alcohólica
Enfermedad por almacenamiento liposómico	Hepatitis viral crónica
Protoporfiria	Cáncer hepatocelular primario
Enfermedad de Crigler-Najjar tipo I	Adenomas hepáticos
Hipercolesterolemia familiar	Esteatohepatitis no alcohólica
Hiperoxaluria primaria tipo I	Polineuropatía amiloide familiar
Hemofilia	

[a] Displasia arterial hepática, con escasez de conductos biliares y malformaciones congénitas, incluida estenosis pulmonar.
[b] Colestasis intrahepática, insuficiencia hepática progresiva, retraso mental y del crecimiento.
[c] Múltiples dilataciones quísticas del árbol biliar intrahepático.

CUADRO 154-5 Contraindicaciones para trasplante hepático

Absolutas	Relativas
Infección extrahepatobiliar no controlada	Edad >70 años
Septicemia activa, no tratada	Cirugía hepatobiliar extensa previa
Anomalías congénitas incorregibles que ponen en riesgo la vida	Trombosis portal
Abuso activo de sustancias o alcohol	Insuficiencia renal no atribuible a una hepatopatía
Enfermedad cardiopulmonar avanzada Cáncer extrahepatobiliar (no incluye cáncer cutáneo distinto a melanoma)	Cáncer extrahepático previo (no incluye cáncer cutáneo distinto a melanoma) Obesidad grave
Cáncer metastásico en el hígado	Desnutrición o caquexia grave
Colangiocarcinoma Sida	Falta de cumplimiento médico Seropositivo para el VIH sin poder contener la viremia ni reducir el recuento de CD4 por debajo de 100/μL
Enfermedades sistémicas que amenazan la vida	Septicemia intrahepática Hipoxemia grave consecutiva a cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda (PO_2 <50 mmHg) Hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar promedio >35 mmHg) Trastorno psiquiátrico no controlado

CONTRAINDICACIONES (CUADRO 154-5)

SELECCIÓN DEL DONADOR

Debe tener grupo sanguíneo ABO compatible y tamaño hepático adecuado (pueden usarse injertos de menor tamaño, sobre todo en niños). Debe ser negativo para VIH, HBV y HCV. El trasplante con donador vivo ha ganado aceptación con el trasplante del lóbulo hepático derecho de un donador adulto sano a otro adulto. El trasplante con donador vivo del lóbulo izquierdo constituye 33% de todos los trasplantes hepáticos en niños.

INMUNODEPRESIÓN

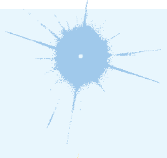
Varias combinaciones de tacrolimús o ciclosporina y glucocorticoides, sirolimús, micofenolato mofetilo u OKT3 (globulina monoclonal contra timocito).

COMPLICACIONES MÉDICAS DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Disfunción del injerto hepático (falta primaria de función, rechazo agudo o crónico, isquemia, trombosis de arteria hepática, obstrucción o fuga biliar, recurrencia de la enfermedad primaria); infecciones (bacteriana, viral, micótica, oportunista); disfunción renal; trastornos neuropsiquiátricos, inestabilidad cardiovascular, afectación pulmonar.

ÍNDICE DE ÉXITO

Hoy día, las tasas de supervivencia a cinco años rebasan 60%; ésta es menor para ciertos trastornos (p. ej., hepatitis B crónica, carcinoma hepatocelular).



Para una revisión más detallada, véase Mailliard ME, Sorrell MF: Hepatopatía alcohólica, cap. 363, p. 2052: Bacon BR: Cirrosis y sus complicaciones, cap. 365, p. 2058; Chung RT, Dienstag JL,: Trasplante hepático, cap. 368, p. 2067, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

155 Hipertensión portal

La hipertensión portal se define como la elevación del gradiente de presión venosa hepática >5 mmHg, que ocurre como consecuencia de cirrosis (cap. 154). Se produce por el aumento en la resistencia intrahepática al paso del flujo sanguíneo a través del hígado debido a cirrosis, junto con el aumento en el flujo sanguíneo esplácnico consecutivo a la vasodilatación dentro del lecho vascular esplácnico.

CLASIFICACIÓN (CUADRO 155-1)

CONSECUENCIAS

Las complicaciones principales de la hipertensión portal son varices hemorrágicas con hemorragia, ascitis (cap. 43), hiperesplenismo, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea (cap. 43), síndrome hepatorrenal (cap. 43) y carcinoma hepatocelular (cap. 71).

CUADRO 155-1 Clasificación de la hipertensión portal

Prehepática
Trombosis de la vena porta
Trombosis de la vena esplénica
Esplenomegalia masiva (síndrome de Banti)
Hepática
Presinusoidal
Esquistosomosis
Fibrosis hepática congénita
Sinusoidal
Cirrosis: muchas causas
Hepatitis alcohólica
Postsinusoidal
Obstrucción sinusoidal hepática (síndrome venooclusivo)
Poshepática
Síndrome de Budd-Chiari
Membranas en la vena cava inferior
Causas cardiacas
Miocardiopatía restrictiva
Pericarditis constrictiva
Insuficiencia cardiaca congestiva grave

VARICES ESOFAGOGÁSTRICAS

Casi 33% de los pacientes con cirrosis tiene varices y 33% de los sujetos con varices presenta hemorragia. La hemorragia es una complicación que pone en peligro la vida. El riesgo hemorrágico se relaciona con: tamaño y localización de las varices, grado de hipertensión portal (presión portal >12 mmHg) y gravedad de la cirrosis, por ejemplo por clasificación de Child-Pugh (**cuadro 154-3**).

DIAGNÓSTICO

Esofagogastroscopia: procedimiento de elección para valorar hemorragia del tubo digestivo alto en pacientes con sospecha o certeza de hipertensión portal. Las arteriografías *celiaca* y *mesentérica* son alternativas cuando la hemorragia masiva impide la endoscopia y para valorar la permeabilidad de la vena porta (la porta también puede valorarse por ecografía Doppler y con MRI).

TRATAMIENTO VARICES ESOFAGOGÁSTRICAS

Véase el **capítulo 41** con respecto a las medidas terapéuticas generales para la hemorragia del tubo digestivo.

CONTROL DE LA HEMORRAGIA AGUDA

La elección del tratamiento depende de la situación clínica y de la disponibilidad.

1. La intervención endoscópica se emplea como tratamiento de primera elección para controlar la hemorragia aguda. La ligadura endoscópica de las varices (EVL) se usa para controlar la hemorragia aguda en >90% de los casos. La EVL tiene éxito cuando las varices se extienden a la parte proximal del estómago. Algunos endoscopistas utilizan la inyección de las varices (escleroterapia) como medida inicial, sobre todo cuando la hemorragia es intensa.
2. Vasoconstrictores: somatostatina u octreótido (50 a 100 μg/h en administración IV continua).
3. Taponamiento con globo (sonda de Sengstaken-Blakemore o Minnesota). Puede usarse cuando no se dispone de inmediato del tratamiento endoscópico o en pacientes que deben estabilizarse antes de dicho tratamiento. Complicaciones: obstrucción faríngea, asfixia, aspiración, ulceración esofágica. Casi siempre se reserva para hemorragia masiva, falla de la vasopresina o del tratamiento endoscópico.
4. Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS): derivación portocava que se coloca por técnica radiográfica con penetración corporal, la cual se utiliza en caso de fracaso de otras estrategias. Hay riesgo de encefalopatía hepática (20 a 30%), estenosis u oclusión de la derivación y de infección.

PROFILAXIA DE LA HEMORRAGIA RECURRENTE

1. La EVL debe repetirse hasta que se logre la oclusión de todas las varices.
2. Propranolol o nadolol: β bloqueadores no selectivos que actúan como antihipertensores portales; reducen el riesgo de hemorragia y la mortalidad por la hemorragia.
3. TIPS. Se considera un “puente” al trasplante hepático en el paciente en quien falló el tratamiento farmacológico y está en espera de un donador de hígado.
4. La intervención para derivación portosistémica se usa con menos frecuencia con el advenimiento de la TIPS; puede considerarse en pacientes con buena función de síntesis hepática.

PROFILAXIA DE LA HEMORRAGIA INICIAL

En pacientes con alto riesgo de hemorragia por varices, considérese profilaxia con EVL o bloqueadores β no selectivos o ambos.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Es la alteración del estado mental y función cognitiva que ocurre en presencia de insuficiencia hepática; puede ser aguda y reversible o crónica y progresiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Confusión, dificultad en el habla, cambio de personalidad que puede ir desde un paciente violento y difícil de manejar, hasta un sujeto somnoliento y con problemas para despertar; asterixis (temblor en aleteo). El paciente puede progresar al coma; al principio responde a estímulos nocivos, más tarde no lo hace.

FISIOPATOLOGÍA

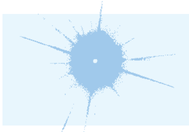
Las neurotoxinas derivadas del intestino que el hígado no elimina a causa de la derivación vascular y la disminución de la masa hepática llegan al cerebro y causan los síntomas de la encefalopatía hepática. Las concentraciones de amoniaco casi siempre son altas, pero muchas veces no hay una correlación adecuada entre la gravedad de la enfermedad hepática y la magnitud del incremento en el amoniaco. Otros compuestos que contribuyen incluyen neurotransmisores falsos y mercaptanos.

FACTORES DESENCADENANTES

Hemorragia del tubo digestivo, hiperazoemia, estreñimiento, alimentos con alto contenido de proteínas, alcalosis hipopotasémica, fármacos depresores del sistema nervioso central (p. ej., benzodiazepinas y barbitúricos), hipoxia, hipercarbia y septicemia.

TRATAMIENTO ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Eliminar los desencadenantes; corregir desequilibrios electrolíticos. La lactulosa (disacárido no absorbible) produce acidificación del colon y diarrea y es la base del tratamiento; el objetivo es producir dos o tres evacuaciones blandas al día. A menudo se usan antibióticos poco absorbibles en pacientes que no toleran la lactulosa, con administración alternada de neomicina y metronidazol para reducir los efectos secundarios individuales de cada uno. Desde hace poco, se usa también rifaximina; a veces es útil la complementación con cinc. Trasplante hepático cuando está indicado.



Para una revisión más detallada, véase Bacon BR: Cirrosis y sus complicaciones, cap. 365, p. 2058, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

156 Enfermedades relacionadas con hipersensibilidad inmediata

DEFINICIÓN

Estas enfermedades se producen por la liberación dependiente de IgE de mediadores desde los basófilos y mastocitos sensibilizados por el contacto con un antígeno nocivo (alergeno). Los trastornos relacionados comprenden anafilaxia, rinitis alérgica, urticaria, asma y dermatitis eccematosa (atópica).

FISIOPATOLOGÍA

La IgE se une a la superficie de los mastocitos y los basófilos por medio de un receptor de gran afinidad. El entrecruzamiento de esta IgE por antígeno ocasiona la activación celular con la liberación subsiguiente de mediadores preformados y recién sintetizados (fig. 156-1). Se ha implicado a los mediadores en muchos fenómenos fisiopatológicos asociados a la hipersensibilidad de tipo inmediato, como vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción de músculo liso y atracción quimiotáctica de neutrófilos y otras células inflamatorias. Las manifestaciones clínicas de cada reacción alérgica dependen en gran parte del sitio o de los sitios anatómicos y de la evolución de la liberación del mediador.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

DEFINICIÓN

Pueden manifestarse en conjunto o por separado. La *urticaria* afecta sólo a la dermis superficial y se presenta como ronchas circunscritas con bordes serpiginosos elevados y centros pálidos; las

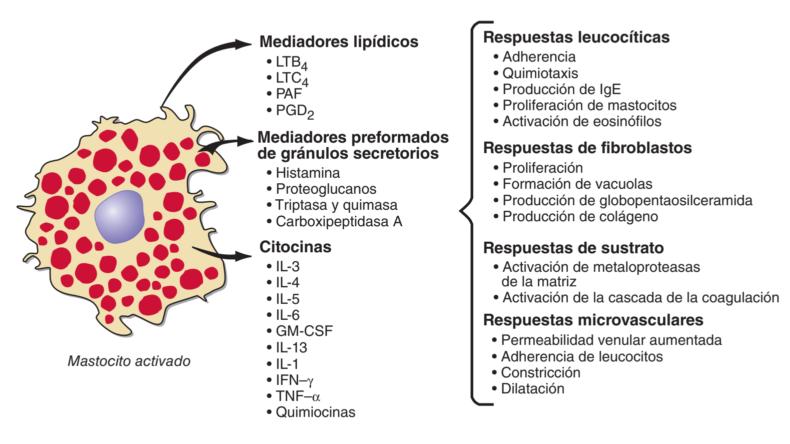


FIGURA 156-1 Los mediadores bioactivos de tres categorías generados por la activación de mastocitos murinos, dependiente de IgE, pueden desencadenar efectos comunes pero sucesivos en las células terminales y propiciar respuestas inflamatorias agudas y sostenidas. LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PGD_2, prostaglandina D_2; IL, interleucina; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; INF, interferón; TNF, factor de necrosis tumoral.

CUADRO 156-1 Clasificación de la urticaria y el angioedema

1. Dependiente de IgE
    a. Sensibilidad a antígeno específico (pólenes, alimentos, fármacos, hongos, mohos, veneno de Hymenoptera y helmintos)
    b. Físicas: dermografía, frío, solar, presión, estimulación colinérgica
    c. Autoinmunitaria
2. Mediada por bradicinina
    a. Angioedema hereditario: deficiencia de inhibidor de C1: nulo (de tipo 1) y disfuncional (de tipo 2), factor XII mutado (tipo 3)
    b. Angioedema adquirido: deficiencia de inhibidor de C1: antiidiotípico e inhibidor anti-C1
    c. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
3. Mediada por complemento
    a. Vasculitis necrosante
    b. Enfermedad del suero
    c. Reacciones a hemoderivados
4. No inmunitarias
    a. Sustancias de liberación directa por los mastocitos (opiáceos, antibióticos, curare, D-tubocuranina y medios de contraste radiográficos)
    b. Sustancias que alteran el metabolismo del ácido araquidónico (ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos, colorantes azoicos y benzoatos)
5. Idiopática

ronchas pueden experimentar coalescencia. El *angioedema* afecta a las capas más profundas de la piel y puede abarcar tejido subcutáneo. Los episodios recurrentes de urticaria y de angioedema con duración menor de seis semanas se consideran agudos, mientras que los ataques que persisten después de este periodo se consideran crónicos.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

La clasificación de la urticaria-angioedema se centra en el mecanismo que desencadena la enfermedad clínica y puede ser útil para el diagnóstico diferencial, pero la mayor parte de los casos de urticaria crónica son idiopáticos (cuadro 156-1).

La urticaria-angioedema pueden ocurrir como consecuencia de la inhalación, el contacto físico o más a menudo, de la ingestión (de frutas, mariscos, pescado, lácteos, chocolate, leguminosas lo que incluye nueces, fármacos) que pueden desencadenar urticaria sola o síndrome anafiláctico (cap. 26).

FISIOPATOLOGÍA

La urticaria se caracteriza por edema en la dermis superficial, mientras que la angioedema afecta la dermis profunda y el tejido subcutáneo. Hasta 40% de los pacientes con urticaria crónica tiene una causa autoinmunitaria que incluye autoanticuerpos contra IgE (5 a 10%) o más a menudo con la cadena FcεRI (35 a 45%).

DIAGNÓSTICO

Antecedentes, con especial atención a la exposición o ingestión de agentes nocivos así como la duración de las lesiones. Es típico que la vasculitis urticariforme persista por >72 h, en tanto que la urticaria estándar suele durar <48 h.

- Pruebas cutáneas para los antígenos de alimentos o de sustancias inhaladas, o de ambos.
- Pruebas de provocación física, por ejemplo, provocación con estímulos vibratorios o fríos.

- Exámenes de laboratorio: concentraciones de complemento, tasa de eritrosedimentación (ESR) (no se observa aumento de la ESR ni hipocomplementemia en la urticaria o en el angioedema mediados por IgE); pruebas de inhibidor C1 (C1 inhibitor, C1INH) para la deficiencia de antígeno de C1INH (de tipo 1) o una proteína no funcional (tipo 2) si los antecedentes indican angioedema hereditario; crioglobulinas, antígeno de la hepatitis B y estudios de anticuerpo; detección sistemática de autoanticuerpos.
- En ocasiones es necesaria la biopsia cutánea.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dermatitis atópica, sensibilidad por contacto, mastocitosis cutánea (urticaria pigmentosa) y mastocitosis general.

PREVENCIÓN

Identificar y evitar los agentes nocivos, de ser posible.

TRATAMIENTO URTICARIA Y EL ANGIOEDEMA

- Los antihistamínicos H_1 pueden ser de utilidad; por ejemplo clorfeniramina, hasta 24 mg VO al día; difenhidramina, 25 a 50 mg VO c/6 h; hidroxizina, 40 a 200 mg VO al día; ciproheptadina, 8 a 32 mg VO al día; o de la clase que causa poca o nula sedación, loratadina, 10 mg VO al día; desloratadina, 5 mg VO al día; fexofenadina, hasta 180 mg VO al día; cetirizina, 5 a 10 mg VO al día; levocetirizina, 5 mg VO al día.
- Antihistamínicos H_2; por ejemplo, la ranitidina, en dosis de 150 mg VO c/12 h, puede conferir ventajas.
- La doxepina es un compuesto tricíclico con actividad antagonista de los receptores H_1 y H_2 y también se ha utilizado.
- Los antagonistas de receptor de leucotrieno pueden ser un tratamiento complementario; por ejemplo, montelukast, 10 mg al día o zafirlukast, 20 mg cada 12 h.
- Los glucocorticoides tópicos no son de utilidad en el tratamiento de la urticaria ni del angioedema. No deben usarse glucocorticoides sistémicos en el tratamiento de la urticaria idiopática, alérgica o física por sus efectos tóxicos de largo plazo.

RINITIS ALÉRGICAS

DEFINICIÓN

Se caracteriza por estornudos, rinorrea, obstrucción de las vías nasales: prurito conjuntival, nasal y faríngeo, así como epífora, que ocurren con relación temporal con la exposición a alérgenos. La prevalencia en Estados Unidos es de casi 20% con una prevalencia máxima cercana 40% que ocurre durante la infancia y adolescencia. La rinitis alérgica perenne ocurre en respuesta a la exposición a alérgenos que se presentan a lo largo del año, como polvo casero (que contiene antígenos de ácaros del polvo) y caspa de animales.

FISIOPATOLOGÍA

El depósito de pólenes y de otros alérgenos en la mucosa nasal de individuos sensibilizados produce la detonación de mastocitos dependiente de IgE con la liberación subsiguiente de mediadores que producen la aparición de hiperemia de la mucosa, edema y trasudado de líquidos.

DIAGNÓSTICO

Antecedente preciso de síntomas relacionados con el periodo de polinización estacional en una localidad determinada; debe prestarse atención especial a otros posibles antígenos sensibilizantes, como los materiales relacionados con mascotas, como la caspa animal.

- Exploración física: la mucosa nasal puede estar cenagosa o eritematosa; es posible que haya pólipos nasales; a veces las conjuntivas están inflamadas o edematosas; en ocasiones hay manifestaciones de otros trastornos alérgicos (p. ej., asma y eccema).
- Pruebas cutáneas a antígenos de sustancias inhaladas o de alimentos, o de ambos.
- El frotis de secreción nasal puede revelar un gran número de eosinófilos; la presencia de neutrófilos sugiere infección.
- A veces se incrementan las concentraciones séricas totales y específicas de IgE (según se valora mediante inmunoanálisis).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Rinitis vasomotora, infección de las vías respiratorias altas, exposición a sustancias irritantes, embarazo con edema de la mucosa nasal, rinitis medicamentosa, rinitis no alérgica con eosinofilia y rinitis por uso de fármacos adrenérgicos.

PREVENCIÓN

Identificar y evitar los fármacos nocivos.

TRATAMIENTO RINITIS ALÉRGICA

- Los antihistamínicos antiguos (p. ej., clorfeniramina y difenhidramina) son eficaces pero producen sedación y alteraciones psicomotoras, como disminución de la coordinación de las manos y los ojos y de las destrezas para conducir automóviles. Los antihistamínicos más recientes (p. ej., fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, olopatadina, bilastina y azelastina) tienen la misma eficacia, pero causan menos sedación y son más específicos para el receptor H_1.
- Los simpaticomiméticos orales, por ejemplo, pseudoefedrina, 30 a 60 mg orales cada 6 h, pueden agravar la hipertensión; los preparados combinados a base de antihistamínicos y descongestivos pueden equilibrar los efectos secundarios y brindar más comodidad al paciente.
- Los vasoconstrictores tópicos deben administrarse pocas veces por la congestión de rebote y la rinitis crónica que conlleva su uso prolongado.
- Glucocorticoides nasales tópicos, por ejemplo, beclometasona, dos pulverizaciones en cada fosa nasal cada 12 h, o fluticasona, dos pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día.
- Cromoglicato disódico nasal tópico, una a dos pulverizaciones en cada fosa nasal cada 6 h.
- Montelukast, 10 mg orales al día, está aprobado para la rinitis estacional y perenne.
- Tratamiento de hiposensibilización, si no da resultado un tratamiento más conservador.

MASTOCITOSIS SISTÉMICA

DEFINICIÓN

Trastorno sistémico definido por la expansión clonal de células cebadas que la mayor parte de los casos es de evolución lenta y comportamiento no maligno. En términos generales, afectan la médula ósea, piel, mucosa del tubo digestivo, hígado y bazo. Se clasifica como mastocitosis cutánea con variantes y con cuatro formas sistémicas: evolución lenta, asociada con trastornos hematológicos concomitantes, agresiva y leucemia de células cebadas. El sarcoma de mastocitos y los mastocitomas extracutáneos son tumores de células cebadas sólidos, poco comunes.

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis sistémica se deben a la ocupación de los tejidos por la masa de mastocitos, la respuesta del tejido a la masa (fibrosis) y la liberación de sustancias bioactivas que tienen una acción tanto local (urticaria pigmentosa, cólico abdominal doloroso, gastritis

CUADRO 156-2 Criterios diagnósticos para la mastocitosis sistémica[a]

Principales: infiltrados densos multifocales de mastocitos en la médula ósea u otros tejidos extracutáneos con confirmación mediante inmunodetección de triptasa o metacromasia	
Secundarios: morfología anormal de los mastocitos con forma de huso o núcleo multilobulado o excéntrico	
	Fenotipo de superficie de mastocito anómalo con expresión de CD25 y CD2 (receptor de IL-2), además de C117 (*c-kit*)
	Detección de mutación del codón 816 en glóbulos sanguíneos periféricos, células de la médula ósea o tejido de lesión
	Triptasa sérica total (en su mayor parte α) > 20 ng/mL

[a] El diagnóstico exige criterios principales y uno o tres criterios secundarios.

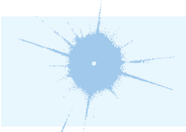
y úlcera péptica) como en sitios distales (cefalea, prurito, congestión y colapso vascular). Las manifestaciones clínicas pueden agravarse con el alcohol, el empleo de narcóticos (p. ej., codeína), la ingestión de antiinflamatorios no esteroideos.

DIAGNÓSTICO

Aunque el diagnóstico de mastocitosis puede sospecharse con base en los datos clínicos y de laboratorio, sólo se puede confirmar con la biopsia de los tejidos (por lo general biopsia de médula ósea). En el cuadro 156-2 se muestran los criterios diagnósticos para la mastocitosis sistémica. Los estudios de laboratorio que pueden ayudar a respaldar un diagnóstico de mastocitosis sistémica comprenden la determinación de las concentraciones urinarias o sanguíneas de productos de mastocitos como histamina, metabolitos de la histamina, metabolitos de la prostaglandina D_2 (PGD_2) y triptasa de mastocitos. Son útiles otros estudios, como la gammagrafía ósea, la valoración ósea, los estudios gastrointestinales con medio de contraste. Deben descartarse otros trastornos que producen rubefacción (p. ej., síndrome carcinoide y feocromocitoma).

TRATAMIENTO MASTOCITOSIS SISTÉMICA

- Antihistamínicos H_1 y H_2.
- Inhibidores de la bomba de protones para tratar la hipersecreción gástrica.
- Cromoglicato disódico por vía oral para tratar la diarrea y el dolor abdominal.
- Ácido acetilsalicílico para el rubor cutáneo grave por antagonismo de PGD_2.
- Los glucocorticoides sistémicos son útiles pero a menudo conllevan complicaciones.
- El tratamiento de citorreducción de células cebadas con interferón alfa (IFN-α) o cladribina suele reservarse para las variantes avanzadas, que no son de evolución lenta, de la mastocitosis sistémica.
- Quimioterapia en las leucemias declaradas.



Para una revisión más detallada, véase Boyce JA, Austen KF: Alergias, anafilaxia y mastocitosis sistémica, cap. 376, p. 2113, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

157 Enfermedades por inmunodeficiencia primaria

DEFINICIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades genéticas que pueden afectar todos los aspectos posibles de las respuestas inmunitarias, innatas o adaptativas, así como la diferenciación celular, función efectora y regulación inmunitaria (cuadro 157-1). Las consecuencias de las inmunodeficiencias primarias varían mucho en función de las moléculas defectuosas, e incluyen vulnerabilidad a la infección por agentes patógenos y oportunistas; respuestas inmunopatológicas como la alergia; proliferación linfoide y autoinmunidad; y aumento en el riesgo de cánceres. Las localizaciones y sitios de infección, así como los microorganismos causales a menudo ayudan al médico a establecer el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO (CUADRO 157-2)

CLASIFICACIÓN (CUADRO 157-1)

DEFICIENCIAS DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Representan casi 10% de todas las inmunodeficiencias primarias (cuadro 157-1).

DEFICIENCIAS DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

Síndromes por deficiencia de linfocitos T

Inmunodeficiencia combinada grave (SCID) Grupo de inmunodeficiencias caracterizadas por un bloqueo profundo en el desarrollo de los linfocitos T como consecuencia de una deficiencia intrínseca. Las consecuencias clínicas aparecen tres a seis meses después del nacimiento. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son candidosis bucal recurrente, retraso en el crecimiento, diarrea prolongada, infecciones por *Pneumocystis jirovecii*. Se han identificado seis mecanismos causales distintivos:

- *Deficiencia en la señalización de citocina*: la SCID más grave, representa 40 a 50% de los casos con ausencia de linfocitos T y NK. Estos pacientes tienen deficiencia de un receptor en la cadena gamma compartida por varios receptores para citocina (interleucinas 2, 4, 7, 9, 15, 21). El mismo fenotipo observado en la SCID ligada al cromosoma X puede heredarse como enfermedad autosómica recesiva por mutaciones en el gen de la proteína cinasa JAK3.
- *Deficiencia en el metabolismo de la purina:* cerca de 20% de los pacientes con SCID tiene deficiencia en la adenosina desaminasa (ADA) a causa de mutaciones en el gen *ADA*.
- *Reordenamientos defectuosos en los receptores de linfocitos T y B:* representa casi 20 a 30% de los casos con SCID. Las principales deficiencias afectan los genes activadores de la recombinasa (RAG-1 y RAG-2), proteína cinasa dependiente de DNA, ligasa 4 del DNA y deficiencias de Cernunnos.
- *Señalización defectuosa del (pre-) receptor de linfocitos T en el timo:* deficiencias raras en las subunidades CD3 relacionadas con el (pre) TCR y CD45.
- *Disgenesia reticular:* rara en extremo. Es resultado de la deficiencia de adenilato cinasa 2.
- *Salida defectuosa de linfocitos:* salida defectuosa de los linfocitos T del timo por deficiencia de coronina-1A.

TRATAMIENTO INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

El tratamiento curativo radica en el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).

CUADRO 157-1 Clasificación de enfermedades por inmunodeficiencia primaria

Deficiencias del sistema inmunitario innato	
• Linfocitos fagocíticos	
– Producción alterada: SCN	
– Asplenia	
– Adhesión alterada: LAD	
– Destrucción alterada: CGD	
• Receptores de inmunidad innata y transducción de señal	
– Defectos en la señalización del receptor parecido a toll	
– Susceptibilidad mendeliana a enfermedad micobacteriana	
• Deficiencias en el complemento	
– Vías clásica, alternativa y de la lectina	
– Fase lítica	
Deficiencias del sistema inmunitario adaptativo	
• Linfocitos T	
– Desarrollo alterado	SCID, síndrome de DiGeorge
– Supervivencia, migración, función alteradas	Inmunodeficiencias combinadas graves
	Síndrome de Hiper-IgE (autosómico dominante)
	Deficiencia DOK8
	Deficiencia de ligando de CD40
	Síndrome de Wiskott-Aldrich
	Ataxia-telangiectasia y otras deficiencias en la reparación del DNA
• Linfocitos B	
– Desarrollo alterado	Agammaglobulinemia XL y AR
– Función alterada	Síndrome de hiper-IgM
	CVID
	Deficiencia de IgA
Defectos en la regulación	
• Inmunidad innata	Síndromes autoinflamatorios (fuera del campo de este capítulo)
	Colitis grave
• Inmunidad adaptativa	HLH
	ALPS
	Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (IPEX, APECED)

Abreviaturas: ALPS, síndrome de linfoproliferación autoinmunitaria; APECED, displasia ectodérmica con candidosis y poliendocrinopatía autoinmunitaria; AR, autosómico recesivo; CGD, enfermedad granulomatosa crónica; CVID, inmunodeficiencia variable común; HLH, linfohistiocitosis hemofagocítica; IPEX, síndrome de poliendocrinopatía y enteropatía por inmunodisregulación ligado al cromosoma X; LAD, deficiencia de adhesión leucocítica; SCID, inmunodeficiencias combinadas graves; SCN, neutropenia congénita grave; XL, ligado al cromosoma X.

CUADRO 157-2 Prueba usada con mayor frecuencia para el diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria

Prueba	Información	Enfermedad PID
Biometría hemática y morfología celular	Recuento de neutrófilos	↓Neutropenia congénita grave, LAD↑↑
	Recuento de linfocitos[a]	ID linfoxitos T
	Eosinofilia	WAS, síndrome hiper-IgE
	Cuerpos de Howell-Jolly	Asplenia
Radiografía torácica	Sombra tímica	SCID, síndrome de DiGeorge
	Uniones costocondrales	Deficiencia de adenosina desaminasa
Radiografía ósea	Extremos metafisarios	Hipoplasia vellosa de cartílago
Concentración sérica de inmunoglobulina	IgG, IgA, IGM	ID linfocitos B
	IgE	Síndrome hiper-IgE, WAS, ID linfocitos T
Fenotipo linfocítico	Recuento de linfocitos T, B	ID linfocitos T, agammaglobulinemia
DHR NBT	Producción de especies reactivas de oxígeno en los PMN	Enfermedad granulomatosa crónica
CH50, AP50	Vías clásica y alternativa del complemento	Deficiencias del complemento
Ecografía abdominal	Tamaño del bazo	Asplenia

[a] Los recuentos normales varían con la edad. Por ejemplo, el recuento de linfocitos es de 3 000 a 9 000/µL de sangre antes de los 3 meses, y entre 1 500 y 2 500/µL en adultos.

Abreviaturas: DHR, prueba de fluorescencia de dihidrorrodamina; ID, inmunodeficiencia; LAD, deficiencia de adhesión leucocítica; NBT, Prueba de nitroazul de tetrazolio; PID, inmunodeficiencia primaria; PMN, leucocitos polimorfonucleares; SCID, inmunodeficiencia combinada grave; WAS, síndrome de Wiskott-Aldrich.

Otras inmunodeficiencias primarias relacionadas con linfocitos T

- *Síndrome de DiGeorge:* desarrollo anormal del timo.
- *Síndrome de hiper-IgE*
- *Deficiencia de ligando de CD40*
- *Síndrome de Wiskott-Aldrich*
- *Ataxia telangiectasia y otras deficiencias en la reparación de DNA*.

TRATAMIENTO OTRAS INMUNODEFICIENCIAS DE LINFOCITOS T

El tratamiento es complejo y en gran medida experimental. El HSCT tiene aplicación en algunas enfermedades. Deben evitarse de manera absoluta las vacunas vivas y las transfusiones sanguíneas que contengan linfocitos T viables. Hay que considerar la profilaxia para neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en algunos pacientes con deficiencia grave de linfocitos T.

Síndromes por deficiencia de linfocitos B

Las deficiencias que afectan a los linfocitos B son las inmunodeficiencias primarias más frecuentes y representan alrededor de 60 a 70% de los casos. La producción defectuosa de anticuerpos predispone a las infecciones bacterianas piógenas invasivas y a las infecciones recurrentes, sinusales y pulmonares. La falta completa de producción de anticuerpos (agammaglobulinemia) predispone a las infecciones enterovirales diseminadas que causan meningoencefalitis, hepatitis y una enfermedad semejante a la dermatomiositis. El diagnóstico depende de la cuantificación de la concentración de Ig sérica.

- *Agammaglobulinemia:* es resultado de una mutación ligada al cromosoma X en el gen de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) en 85% de los casos.
- *Hiper-IgM:* en la mayoría de los casos, este síndrome se debe a un defecto ligado al cromosoma X en el gen que codifica el ligando para CD40. Los pacientes tienen concentración normal o elevada de IgM, con disminución o ausencia de IgG e IgA.
- *Inmunodeficiencia variable común (CVID):* grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por concentraciones séricas bajas de uno o más de los isotipos de Ig. La prevalencia calculada es de 1 en 20 000. Además de infecciones, los pacientes tienen proliferación linfática, lesiones granulomatosas, colitis, enfermedades autoinmunitarias mediadas por anticuerpos y linfomas.
- *Deficiencia aislada de IgA:* la inmunodeficiencia más frecuente; afecta a 1 de cada 600 personas. La mayoría de los sujetos afectados no tiene aumento en la frecuencia de infecciones; los anticuerpos contra IgA pueden causar anafilaxia durante la transfusión de sangre o plasma; puede evolucionar a CVID.
- *Deficiencia selectiva de anticuerpos contra antígenos polisacáridos.*

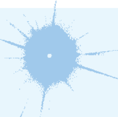
TRATAMIENTO SÍNDROMES POR DEFICIENCIA DE LINFOCITOS B/INMUNOGLOBULINA

Administración de inmunoglobulina IV (sólo para pacientes con infecciones bacterianas recurrentes y con deficiencia de IgG):

- Dosis inicial 400-500 mg/kg c/3-4 semanas.
- Ajustar la dosis para mantener una concentración mínima de IgG de 800 mg/100 mL.
- Puede considerarse la administración subcutánea una vez a la semana en algunos pacientes.

DEFECTOS EN LA REGULACIÓN

Inmunodeficiencias primarias raras, pero cada vez descritas más a menudo que causan regulación anómala de la homeostasis del sistema inmunitario, sola o acompañada de un aumento en la vulnerabilidad a la infección (cuadro 157-1).



Para una revisión más detallada, véase Fischer A: Enfermedad por inmunodeficiencia primaria, cap. 374, p. 2103, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

158 Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conjuntivo

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

DEFINICIÓN

Trastornos heterogéneos que comparten determinadas manifestaciones, entre ellas inflamación de la piel, las articulaciones y otras estructuras ricas en tejido conjuntivo, así como alteraciones en los mecanismos de inmunorregulación, entre las que se incluyen la producción de autoanticuerpos y anomalías de la inmunidad mediada por células. Aunque pueden definirse entidades clínicas dis-

tintas, las manifestaciones pueden ser muy variables de un paciente a otro y en ocasiones hay un solapamiento de manifestaciones clínicas entre las enfermedades específicas.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (SLE)

DEFINICIÓN Y PATOGENIA

Enfermedad de causa desconocida en la cual los tejidos y las células experimentan lesión mediada por autoanticuerpos fijadores de tejido y complejos inmunitarios. Es probable que factores genéticos, ambientales y relacionados con las hormonas sexuales tengan importancia patógena. Se presenta una hiperactividad del linfocito T y B, la producción de autoanticuerpos con especificidad para determinantes antigénicos nucleares y alteraciones en la función de los linfocitos T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un 90% de los pacientes es del género femenino, por lo general en edad de procrear; es más frecuente en individuos de raza negra que en blancos. La evolución de la enfermedad suele caracterizarse por periodos de exacerbación e inactividad relativa. Puede afectar casi cualquier órgano y sistema y la gravedad de la enfermedad es muy variable. Son manifestaciones frecuentes:

- *Generales*: fatiga, fiebre, malestar y pérdida de peso.
- *Cutáneas*: exantema (sobre todo exantema "en mariposa" cigomático), fotosensibilidad, vasculitis, alopecia y úlceras bucales.
- *Artritis*: inflamatoria, simétrica y no erosiva.
- *Hematológicas*: anemia (puede ser hemolítica), neutropenia, trombocitopenia, linfadenopatía, esplenomegalia y trombosis venosa o arterial.
- *Cardiopulmonares*: pleuritis, pericarditis, miocarditis y endocarditis. Los pacientes también tienen mayor riesgo de infarto miocárdico, casi siempre por aterosclerosis acelerada.
- *Nefritis*: la clasificación es principalmente histológica (cuadro 378-2, p. 2127, en HPMI-19).
- *Gastrointestinales*: peritonitis y vasculitis.
- *Neurológicas*: síndromes cerebrales orgánicos, convulsiones, psicosis y cerebritis.

Lupus provocado por fármacos

Los medicamentos pueden provocar un cuadro clínico e inmunitario similar al lupus eritematoso sistémico espontáneo; en concreto: procainamida, hidralazina, isoniazida, clorpromazina, metildopa, minociclina y fármacos anti-TNF. Las manifestaciones predominantes son inespecíficas, articulares y pleuropericárdicas; muy pocas veces hay afectación del SNC y renal. Todos los pacientes tienen anticuerpos antinucleares; puede haber anticuerpos antihistona, pero son infrecuentes los anticuerpos a dsDNA y la hipocomplementemia. La mayoría de los enfermos mejora después de retirar el fármaco nocivo.

VALORACIÓN

- Anamnesis y exploración física.
- La identificación de ANA es una característica fundamental, pero un ANA (+) no es específico del lupus eritematoso sistémico. Los estudios de laboratorio deben incluir: biometría hemática completa, ESR, ANA y subtipos de ANA (anticuerpos a dsDNA, ssDNA, Sm, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, e histona), concentraciones de complemento (C3, C4 y CH50), inmunoglobulinas séricas, VDRL, PT, PTT, anticuerpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico y análisis de orina.
- Estudios radiográficos apropiados.
- Electrocardiograma.
- Considerar una biopsia renal cuando haya datos de glomerulonefritis.

DIAGNÓSTICO

Los criterios de clasificación utilizados para confirmar SLE en estudios pueden proporcionar una base en pacientes individuales en quienes se considera la probabilidad de que padezcan SLE. Cuatro o más de los criterios publicados conllevan una especificidad de 93% y sensibilidad de 92% para SLE (cuadro 378-3, p. 2127, en HPMI-19).

TRATAMIENTO LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El tratamiento depende del tipo y de la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad. Las metas son controlar las exacerbaciones graves y agudas y establecer estrategias de mantenimiento con las cuales se supriman los síntomas a un nivel aceptable. Las opciones de tratamiento dependen de: 1) si la enfermedad es potencialmente letal o puede ocasionar lesión orgánica; 2) si las manifestaciones son reversibles, y 3) el mejor método para prevenir las complicaciones de la enfermedad y el tratamiento (**fig. 378-2**, p. 2128, y **cuadro 378-5**, p. 2130, en HPMI-19).

Tratamientos conservadores de la enfermedad que no pone en riesgo la vida

- *Fármacos antiinflamatorios no esteroideos* (p. ej., ibuprofeno 400 a 800 mg tres a cuatro veces al día). Deben tenerse en cuenta las complicaciones renales, gastrointestinales y cardiovasculares.
- *Antipalúdicos* (hidroxicloroquina 400 mg/día): pueden mejorar las manifestaciones inespecíficas, cutáneas y articulares. Es necesaria la valoración oftalmológica antes y durante el tratamiento para descartar toxicidad ocular.
- *Belimumab* (10 mg/kg IV en las semanas 0, 2, 4, luego cada mes). Inhibidor específico del estimulante de linfocitos B (BLyS). No debe administrarse en SLE grave, como en caso de nefritis o compromiso del SNC, y se limita a pacientes con enfermedad activa leve a moderada.

Tratamientos para SLE que pone en riesgo la vida

- *Glucocorticoides sistémicos*.
- *Fármacos citotóxicos/inmunodepresores*, agregados a glucocorticoides para tratar el SLE grave.
  1. Ciclofosfamida: se administra en pulsos IV de 500 a 1000 mg/m^2 IV por seis meses, seguida por mantenimiento con micofenolato mofetilo o azatioprina. Los estudios europeos observaron que la ciclofosfamida, 500 mg cada dos semanas por seis dosis puede ser eficaz, pero no está claro si estos datos se aplican a poblaciones de EUA.
  2. Micofenolato mofetilo: 2 a 3 g por día; los datos de eficacia se limitan a la nefritis. Una proporción más alto de pacientes de raza negra parece responder a este fármaco en comparación con la ciclofosfamida.
  3. Azatioprina: puede ser eficaz, pero es más lenta para inducir la respuesta terapéutica.

ARTRITIS REUMATOIDE (RA)

DEFINICIÓN Y PATOGENIA

Enfermedad crónica multisistémica de causa desconocida, caracterizada por sinovitis inflamatoria persistente, casi siempre con compromiso simétrico de articulaciones periféricas. Aunque son datos característicos la destrucción cartilaginosa, las erosiones óseas y la deformidad articular, la evolución de la artritis reumatoide (RA) puede ser muy variable. Se ha observado una relación con HLA-DR4; tanto factores genéticos como ambientales intervienen en la instauración de la enfermedad. La propagación de la RA es un fenómeno mediado por factores inmunitarios en los cuales la lesión articular ocurre por hiperplasia sinovial; infiltración linfocítica de la sinovia, y la producción local de citocinas y quimiocinas por linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artritis reumatoide se presenta en cerca de 0.5 a 1% de la población; las mujeres son afectadas con una frecuencia tres veces mayor que los varones; la prevalencia aumenta con la edad, el inicio es más frecuente en el cuarto y el quinto decenios de vida.

Manifestaciones articulares

Lo habitual es una poliartritis simétrica de articulaciones periféricas que cursan con dolor, hipersensibilidad y edema de las articulaciones afectadas; la rigidez matutina es frecuente; a menudo resultan afectadas las articulaciones interfalángicas proximales (PIP) y metacarpofalángicas (MCP); pueden presentarse deformidades articulares después de la inflamación persistente.

Manifestaciones extraarticulares

Cutáneas: nódulos reumatoideos y vasculitis.
Pulmonares: nódulos, afección intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BOOP), daño pleural, síndrome de Caplan (RA seropositiva asociada a neumoconiosis).
Oculares: queratoconjuntivitis seca, epiescleritis y escleritis.
Hematológicas: anemia y síndrome de Felty (esplenomegalia y neutropenia).
Cardiacas: pericarditis y miocarditis.
Neurológicas: mielopatías consecutivas a discopatía cervical, compresión y vasculitis.

VALORACIÓN

- Antecedentes y exploración física con exploración cuidadosa de todas las articulaciones.
- Se detecta factor reumatoide (RF) en >66% de los pacientes; su presencia se correlaciona con enfermedad grave, nódulos y manifestaciones extraarticulares.
- Los anticuerpos a proteína citrulinada cíclica (anti-CCP) tienen una sensibilidad similar pero una mayor especificidad que el factor reumatoide; puede ser muy útil en las primeras etapas de la artritis reumatoide; se presenta con más frecuencia en pacientes con enfermedad grave que tienden a presentar erosiones óseas.
- Otros datos de laboratorio: biometría hemática y tasa de eritrosedimentación.
- Análisis de líquido sinovial: permite descartar enfermedad por cristales e infección.
- Radiografías: osteopenia yuxtaarticular, estenosis del espacio articular, erosiones marginales. Deben obtenerse radiografías de tórax.

DIAGNÓSTICO

No es difícil en individuos con la enfermedad documentada típica. Puede confundirse en las primeras etapas. Los criterios de clasificación se actualizaron en 2010 (**cuadro 380-1**, p. 2143 en HPIM-19).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Gota, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, artritis infecciosa, osteoartritis y sarcoide.

TRATAMIENTO ARTRITIS REUMATOIDE

Metas: disminuir el dolor, disminuir la inflamación, mejorar y mantener la función, evitar la lesión articular a largo plazo, controlar el daño sistémico. Hay una tendencia creciente a tratar la artritis reumatoide de una manera más intensiva al comienzo de la enfermedad (**cuadro 380-2**, HPMI-19, pp. 2146-2147). Todos los tratamientos para RA tienen efectos tóxicos particulares, muchos requieren detección previa al tratamiento y vigilancia.

- Ofrecer información al paciente con relación a la enfermedad y proteger las articulaciones.
- Fisioterapia y ergoterapia: fortalecer los músculos periarticulares y considerar dispositivos auxiliares.
- Ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos.
- Glucocorticoides intraarticulares.
- Glucocorticoides sistémicos.
- Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARD); por ejemplo, metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida.
- Tratamientos biológicos.
- Moduladores de TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab): eficaces para controlar la RA en muchos pacientes, pueden enlentecer la progresión del daño

articular radiográfico y disminuir la discapacidad; conllevan la posibilidad de infección grave y efectos tóxicos particulares.
- Abatecept (CTLA-Ig): inhibe la activación de los linfocitos T, puede administrarse con o sin metotrexato.
- Rituximab: un anticuerpo quimérico dirigido contra CD20 que agota los linfocitos B maduros, está aprobado para RA resistente al tratamiento.
- Tocilizumab: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL-6.
- Tofacitinib: inhibidor oral de molécula pequeña que inhibe principalmente JAK1 y JAK3.
- Anakinra: antagonista del receptor para IL-1 aprobado para RA, pero rara vez se usa en esta enfermedad por su eficacia clínica modesta.
- Tratamiento quirúrgico; puede considerarse para la alteración funcional grave a causa de la deformidad.

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA, SSC)

DEFINICIÓN Y PATOGENIA

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad multiorgánica caracterizada por engrosamiento de la piel (esclerodermia) y afectación distintiva de múltiples órganos internos (sobre todo el tubo digestivo, los pulmones, el corazón y los riñones). No se ha esclarecido la patogenia; implica mecanismos inmunitarios que desencadenan lesión endotelial vascular y activación de fibroblastos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *Cutáneas*: edema seguido de fibrosis de la piel (sobre todo extremidades, cara y tronco); telangiectasias; calcinosis, y fenómeno de Raynaud
- A*rtralgias o artritis o ambas.*
- *Digestivas*: hipomotilidad esofágica; hipofunción intestinal, ectasia vascular del antro gástrico (GAVE).
- *Pulmonares*: neumopatía intersticial, hipertensión arterial y alveolitis.
- *Cardiacas*: pericarditis, miocardiopatía y alteraciones en la conducción.
- *Renales*: hipertensión; crisis/insuficiencia renal.

Pueden identificarse dos subgrupos diferentes:

1. *SSc cutánea difusa*: aparición rápida de engrosamiento simétrico de la piel de la parte proximal y distal de las extremidades, la cara y el tronco. Estos pacientes tienen un alto riesgo de sufrir daño visceral al comienzo de la enfermedad.
2. *SSc cutánea circunscrita*: a menudo surge el fenómeno de Raynaud crónico antes de que aparezcan otras manifestaciones; la afectación cutánea está circunscrita a los dedos de las manos (esclerodactilia), la parte distal de la extremidad, los codos y la cara; se asocia a un mejor pronóstico pero puede asociarse con hipertensión arterial pulmonar; un subgrupo de SSc circunscrita tiene características del *síndrome CREST* (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia).

VALORACIÓN

- Antecedentes y exploración física con especial atención a la presión arterial (cuyas alteraciones preceden a la nefropatía).
- Estudios de laboratorio: ESR, ANA (patrón anticentromérico asociado a una SSc circunscrita), anticuerpos específicos pueden comprender antitopoisomerasa I (Scl-70), UA. Se reconoce una mayor variedad de anticuerpos vinculados con manifestaciones clínicas específicas (cuadro 382-3, HPIM-19, p. 2157).
- Radiografías: radiografías de tórax, esofagografía con bario si procede; las radiografías de la mano pueden mostrar resorción y calcinosis del penacho distal.
- Estudios complementarios: ECG, ecografía, pruebas funcionales pulmonares; considerar la biopsia cutánea.

TRATAMIENTO ESCLEROSIS SISTÉMICA

- Recomendar el uso de ropa tibia y la suspensión del tabaquismo, así como informar sobre las medidas antirreflujo.
- Los antagonistas de los conductos del calcio (p. ej., nifedipina) son de utilidad en el fenómeno de Raynaud. Otros fármacos que podrían ser beneficiosos son sildenafilo, losartán, pasta de nitroglicerina, fluoxetina y bosantán, al igual que la simpatectomía distal.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), muy importantes para controlar la hipertensión y limitar la evolución de la nefropatía.
- Antiácidos, antagonistas H_2, omeprazol y metoclopramida pueden ser de utilidad en el reflujo esofágico.
- D-penicilamina, de utilidad controvertida para reducir el engrosamiento de la piel y evitar la afectación de órganos; no representa ninguna ventaja administrar dosis > 125 mg cada tercer día.
- Glucocorticoides, son eficaces para disminuir la evolución de la SSc; están indicados en la miositis inflamatoria o en la pericarditis; las dosis en las primeras etapas de la enfermedad pueden asociarse al desarrollo de crisis renal.
- Ciclofosfamida, mejora la función pulmonar y la supervivencia en individuos con alveolitis.
- El epoprostenol (prostaciclina) y el bosentán (antagonista del receptor de endotelina-I), sildenafilo (inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5): pueden mejorar la hemodinamia cardiopulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar.

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO MIXTO

DEFINICIÓN

Síndrome caracterizado por una combinación de manifestaciones clínicas similares a las del lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, polimiositis y artritis reumatoide; se observan títulos excesivamente altos de anticuerpos circulantes contra una ribonucleoproteína nuclear. Es motivo de controversia si estas enfermedades constituyen una entidad en verdad distinta o un subgrupo de SLE o SSc.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fenómeno de Raynaud, poliartritis, edema de las manos o sclerodactilia, disfunción esofágica, fibrosis pulmonar y miopatía inflamatoria. El daño renal se presenta en casi 25% de los casos. Las alteraciones de laboratorio comprenden ANA de titulación alta, títulos muy altos de anticuerpo contra RNP y factor reumatoide positivo en 50% de los pacientes.

VALORACIÓN

Similar a la que se realiza en el SLE y la SSc.

TRATAMIENTO ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO MIXTO

Se han publicado pocos datos. El tratamiento depende de las manifestaciones con un criterio similar al que se aplica cuando las manifestaciones se presentan en SLE/SSc/polimiositis/RA.

SÍNDROME DE SJÖGREN

DEFINICIÓN

Un trastorno inmunitario caracterizado por destrucción linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas que muy a menudo produce sequedad ocular y bucal sintomática; puede asociarse a manifestaciones extraglandulares; afecta de manera predominante a las mujeres de mediana edad;

puede ser primario o secundario cuando ocurre asociado a otras enfermedades autoinmunitarias. Puede ocurrir linfoma en 6% de los casos, siendo el más común el MALT glandular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *Generales*: fatiga.
- *Síntomas de sequedad*: queratoconjuntivitis seca y xerostomía.
- *Sequedad de otras superficies*: nariz, vagina, tráquea y piel.
- *Manifestaciones extraglandulares*: artralgia/artritis, síndrome de Raynaud, linfadenopatía, neumonitis intersticial, vasculitis (por lo general cutánea), nefritis y linfoma.

VALORACIÓN

- Antecedentes y exploración física: con especial atención a la exploración bucal, ocular y linfática, así como a la presentación de otros trastornos autoinmunitarios.
- La presencia de autoanticuerpos es un dato distintivo de la enfermedad (ANA, RF, anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B).
- Otros datos de laboratorio: ESR; biometría hemática; pruebas funcionales renales, hepáticas y tiroideas; electroforesis de proteína sérica (SPEP) (son frecuentes la hipergammaglobulinemia o la gammapatía monoclonal); examen de orina.
- Estudios oculares: para diagnosticar y cuantificar KCS; prueba de Schirmer, tinción de rosa de Bengala.
- Exploración bucal: flujo salival sin estimulación y exploración dental.
- Biopsia de glándulas salivales labiales: demuestra infiltración linfocítica y destrucción de tejido glandular.

DIAGNÓSTICO

Ya se establecieron criterios internacionales de clasificación basados en características clínicas y de laboratorio (cuadro 383-5, HPIM-19, p. 2168).

TRATAMIENTO SÍNDROME DE SJÖGREN

- Seguimiento periódico por parte del dentista y el oftalmólogo.
- Xeroftalmía: gotas artificiales, ungüentos lubricantes oftálmicos, estimulación local con monofosfato de adenosina cíclico o gotas de ciclosporina.
- Xerostomía: sorbos frecuentes de agua, golosinas sin azúcar.
- Pilocarpina o cevimelina: ayudan a las manifestaciones del síndrome de sequedad.
- Hidroxicloroquina: puede ser de ayuda en las artralgias.
- Glucocorticoides: no son eficaces para los síntomas de sequedad pero pueden ser útiles en el tratamiento de las manifestaciones extraglandulares.

SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (APS)

DEFINICIÓN

Trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos, caracterizada por trombosis arteriales o venosas recurrentes o morbilidad en el embarazo en presencia de autoanticuerpos contra proteínas plasmáticas transportadoras de fosfolípidos (PL). Puede ocurrir solo (primario) o en presencia de otra enfermedad autoinmunitaria (secundario).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Consiste en manifestaciones trombóticas vasculares y morbilidad del embarazo (cuadro 379-4 en HPIM-19, p. 2135). El APS catastrófico (CAPS) es una enfermedad tromboembólica progresiva que afecta tres o más sistemas orgánicos, puede poner en peligro la vida.

VALORACIÓN

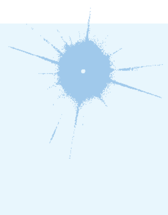
Pruebas de laboratorio con parámetros de coagulación, incluidos tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de coagulación con caolina, prueba con veneno de serpiente Russell diluido, anticuerpos contra la cardiolipina, glucoproteína β_2, protrombina. Los anticuerpos deben medirse en dos ocasiones separadas por 12 semanas.

DIAGNÓSTICO

Se sugiere por la presencia de al menos una manifestación clínica y una de laboratorio.

TRATAMIENTO SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

- Después del primer episodio trombótico, se utiliza warfarina de por vida para mantener una INR de 2.5 a 3.5.
- La morbilidad en el embarazo se evita con heparina y ácido acetilsalicílico, 80 mg al día. Las inmunoglobulinas IV (IVIG) también previenen la pérdida del embarazo. Los glucocorticoides no son eficaces.
- En casos de CAPS, considerar la anticoagulación, administración de glucocorticoides, intercambio de plasma e IVIG.



Para una revisión más detallada, véase Hahn BH: Lupus eritematoso sistémico, cap. 378, p. 2124; Shah A St. Clair EW: Artritis reumatoide, cap. 380, p. 2136; Varga J: Esclerosis sistémica (Esclerodermia) y trastornos relacionados, cap. 382, p. 2154; Moutsopoulos HM, Tzioufas AG: Síndrome de Sjögren, cap. 383, p. 2166; y Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG: Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, cap. 379, p. 2134, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

159 Vasculitis

DEFINICIÓN Y PATOGENIA

Un proceso clínico-patológico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos, afectación de la luz vascular y que produce isquemia. Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño y la ubicación del vaso afectado. La mayor parte de los síndromes vasculíticos al parecer son mediados por mecanismos inmunitarios. Pueden ser una manifestación primaria o única de una enfermedad o ser consecutivos a otro proceso patológico. Cada uno de los síndromes vasculíticos puede variar de manera considerable en lo que se refiere a las manifestaciones clínicas, la gravedad de la enfermedad, las características histológicas y el tratamiento.

SÍNDROMES DE VASCULITIS PRIMARIA

Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)

Vasculitis granulomatosa de la parte alta y baja del sistema respiratorio aunada a glomerulonefritis; las lesiones de las vías respiratorias altas que afectan la nariz y los senos paranasales pueden causar secreción nasal purulenta o sanguinolenta, úlceras en la mucosa, perforación del tabique y destrucción cartilaginosa (deformidad nasal en silla de montar). La afectación pulmonar puede ser asintomática u ocasionar tos, hemoptisis y disnea; puede presentarse daño ocular; la glomerulonefritis en ocasiones progresa con rapidez, es asintomática y causa insuficiencia renal.

Polivasculitis microscópica

Vasculitis de vasos pequeños que puede afectar al glomérulo y a los pulmones; en ocasiones también se afectan los vasos de tamaño mediano.

Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)

Vasculitis granulomatosa de múltiples órganos y sistemas, sobre todo del pulmón; se caracteriza por asma, eosinofilia periférica, infiltración eosinofílica de tejidos; puede ocurrir glomerulonefritis.

Poliarteritis nudosa (PAN)

Resultan afectadas las arterias musculares de tamaño mediano; a menudo se asocia a aneurismas arteriográficos; suele afectar a arterias renales, hígado, tubo digestivo, nervios periféricos, piel y corazón; puede asociarse a hepatitis B y C.

Arteritis de células gigantes

Inflamación de arterias de mediano y de gran calibres; afecta sobre todo a la arteria temporal, pero puede presentarse afectación de vasos periféricos y grandes; los síntomas consisten en cefalea, claudicación mandibular/lingual, hipersensibilidad de la piel cabelluda, fiebre, síntomas musculoesqueléticos (*polimialgia* reumática); la ceguera súbita por daño de los vasos ópticos es una complicación muy temida.

Arteritis de Takayasu

Vasculitis de las grandes arterias con una gran tendencia a afectar el arco aórtico y sus ramas; es más frecuente en mujeres jóvenes; se presenta con síntomas inflamatorios o isquémicos en los brazos y en el cuello, síntomas inflamatorios generales e insuficiencia aórtica.

Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)

Se caracteriza por afectación de la piel, el tubo digestivo y los riñones; es más común en los niños; puede reaparecer después de la remisión inicial.

Vasculitis crioglobulinémica

La mayor parte de los casos se asocia a hepatitis C en la que una respuesta inmunitaria anómala lleva a la formación de crioglobulina; se caracteriza por vasculitis cutánea, artritis, neuropatía periférica y glomerulonefritis.

Vasculitis cutánea idiopática

La vasculitis cutánea se define en términos generales como inflamación de los vasos sanguíneos de la dermis; se debe a la enfermedad subyacente en más de 70% de los casos (véase "Síndromes de vasculitis secundaria", adelante) y 30% se presenta en forma idiopática.

Síndromes vasculíticos diversos

- Enfermedad de Kawasaki.
- Vasculitis primaria del sistema nervioso central.
- Síndrome de Behçet.
- Síndrome de Cogan.
- Síndromes de solapamiento de polivasculitis.

SÍNDROMES DE VASCULITIS SECUNDARIA

- Vasculitis provocada por fármacos.
- Enfermedad del suero.
- Vasculitis asociada a infecciones y cáncer, enfermedades reumáticas.

VALORACIÓN (FIG. 159-1)

- Anamnesis exhaustiva y exploración física: con especial referencia a manifestaciones isquémicas y signos/síntomas generales.
- Estudios de laboratorio: importantes para valorar la afectación de órganos: biometría hemática con recuento diferencial, tasa de eritrosedimentación, pruebas de función renal, examen de orina. Para descartar otras enfermedades también se obtendrá: ANA, factor reumatoide, anticuerpos antimembrana basal glomerular (*antiglomerular basement membrane*, anti-GBM), estudios serológicos para hepatitis B/C y VIH.
- Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA): relacionados con granulomatosis con poliangitis (de Wegener), poliangitis microscópica y en algunos casos de síndrome de Churg-Strauss. La presencia de ANCA es un factor adjunto y no debe usarse en lugar de la biopsia como forma de diagnóstico ni para guiar decisiones terapéuticas.
- Radiografías: deben obtenerse radiografías de tórax aun cuando no haya síntomas de vasculítides en vasos de pequeño calibre.
- Diagnósticos: por lo general se establece sólo mediante arteriografía o biopsia de órganos afectados.

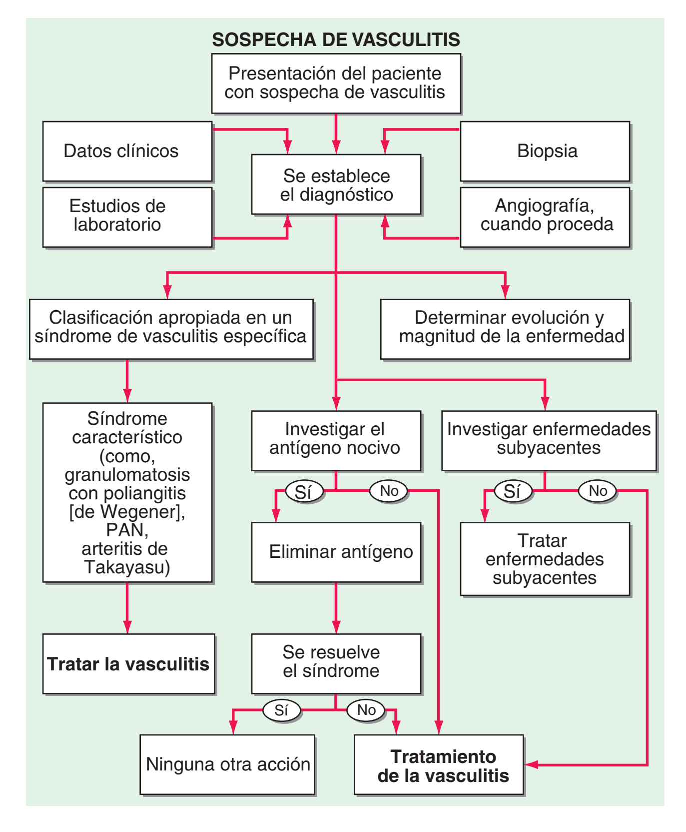


FIGURA 159-1 Algoritmo para el estudio de un paciente en quien se sospecha el diagnóstico de vasculitis. PAN, poliarteritis nudosa.

CUADRO 159-1 Trastornos similares a la vasculitis
Enfermedades infecciosas
Endocarditis bacteriana
Infección gonocócica diseminada
Histoplasmosis pulmonar
Coccidioidomicosis
Sífilis
Enfermedad de Lyme
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
Enfermedad de Whipple
Coagulopatías/microangiopatías trombóticas
Síndrome de anticuerpo antifosfolípido
Púrpura trombocitopénica trombótica
Neoplasias
Mixoma auricular
Linfoma
Carcinomatosis
Efectos tóxicos de drogas y fármacos
Cocaína
Anfetamina
Alcaloides ergóticos
Metisergida
Arsénico
Sarcoidosis
Enfermedad ateroembólica
Enfermedad por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (síndrome Goodpasture)
Amiloidosis
Migraña
Colagenopatías
Enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV
Síndrome de Marfan
Síndrome de Loey-Dietz
Trastornos con vasoespasmo
Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

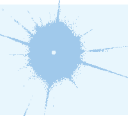
Está determinado por las manifestaciones orgánicas. En muchos casos comprende infecciones y neoplasias, las cuales deben descartarse antes de comenzar el tratamiento inmunodepresor. Asimismo, deben tenerse en cuenta enfermedades que pueden parecerse a la vasculitis (cuadro 159-1).

TRATAMIENTO VASCULITIS

El tratamiento se basa en el síndrome vasculítico específico y la gravedad de las manifestaciones. Se evita el tratamiento inmunodepresor en enfermedades que raras veces producen

disfunción irreversible de órganos y sistemas o que por lo general no responden a estos fármacos (p. ej., vasculitis cutánea aislada). Los antivirales desempeñan una función importante en el tratamiento de la vasculitis que se presenta con la hepatitis B o la C. Los glucocorticoides por sí solos pueden controlar la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu. El tratamiento que combina glucocorticoides con otro fármaco inmunodepresor tiene importancia particular en síndromes con compromiso orgánico que pone en peligro la vida, sobre todo glomerulonefritis. Los fármacos que suelen administrarse son:

- Prednisona 1 mg/kg/día al principio y luego se disminuye en forma gradual; se convierte en un esquema de días alternados y se suspende.
- Ciclofosfamida, 2 mg/kg/día, ajustados para evitar una leucopenia grave. Es importante la administración matutina con un gran volumen de líquido para reducir al mínimo los efectos tóxicos sobre la vejiga. La ciclofosfamida IV (15 mg/kg cada dos semanas por tres dosis y luego cada tres semanas) también puede inducir la remisión, pero puede acompañarse de una tasa más alta de recaídas. El tratamiento debe limitarse a tres a seis meses, seguido por la transición al régimen de mantenimiento con metotrexato o azatioprina.
- Rituximab, 375 (mg/m^2)/semana por cuatro semanas. Tan efectivo como la ciclofosfamida para inducir remisión de la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) o la poliangitis microscópica.
- Puede administrarse metotrexato en dosis semanales de hasta 25 mg/semana para inducir la remisión en pacientes con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) o con poliangitis microscópica que no tienen compromiso que ponga en riesgo inmediato la vida o que no toleran la ciclofosfamida. También se utiliza para mantener la remisión después de la inducción con ciclofosfamida. No se puede administrar en caso de insuficiencia renal o hepatopatía crónica.
- Azatioprina, 2 mg/kg/día. Menos eficaz en el tratamiento de las enfermedades activas pero ayuda a mantener la remisión tras la inducción con ciclofosfamida.
- Micofenolato mofetilo, 1 000 mg c/12 h. Es menos eficaz que la azatioprina para mantener la remisión, pero es una alternativa en pacientes que no pueden tomar o que recayeron con metotrexato y azatioprina.
- La plasmaféresis puede tener una participación complementaria en la glomerulonefritis que evoluciona en forma rápida.



Para una revisión más detallada, véase Langford CA, Fauci AS: Síndrome vaculítico cap. 385, p. 2179, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

160 Espondilitis anquilosante

DEFINICIÓN

La espondilitis anquilosante (AS) pertenece a la familia de las *espondiloartrítides* que incluye la artritis reactiva (cap. 162), artritis psoriásica (cap. 161), artritis enteropática (cap. 165), espondiloartritis de inicio juvenil y espondiloartritis no diferenciada. Los criterios de clasificación se basan en sus principales características clínicas de espondiloartritis axil (cuadro 160-1) y espondiloartri-

CUADRO 160-1 Criterios ASAS para clasificación de espondiloartritis axial (para aplicarse en pacientes con dolor de espalda ≥3 meses u edad de inicio <45 años)[a]		
Sacroilitis en las imágenes más ≥1 rasgo de SpA	**o**	**HLA-B27 más ≥2 rasgos de SpA**
Sacroilitis en las imágenes • Inflamación activa (aguda) en MRI muy sugestiva de sacroilitis por SpA[b] *y/o* • Sacroilitis radiográfica definitiva según los criterios de Nueva York[c]		Manifestaciones de SpA • Dolor de espalda inflamatorio[d] • Artritis[e] • Entesitis (talón)[f] • Uveítis anterior[g] • Dactilitis[e] • Psoriasis[e] • Enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa[e] • Respuesta adecuada a NSAID[h] • Antecedente familiar de SpA[i] • HLA-B27 • CRP elevada[j]

[a] Sensibilidad 83%, especificidad 84%. El grupo con imágenes (sacroilitis) sólo tiene una sensibilidad de 66% y especificidad de 97%.
[b] Edema de la médula ósea y/u osteítis en la imagen por recuperación de inversión de tau corta (STIR) o T1 intensificada con gadolinio.
[c] Grado bilateral ≥2 y grado unilateral 3 o 4.
[d] Véase el texto con respecto a los criterios.
[e] Pasado o presente, diagnosticada por médico.
[f] Dolor pasado o presente, o sensibilidad en la exploración en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo o la fascia plantar.
[g] Pasada o presente, confirmada por oftalmólogo.
[h] Alivio sustancial del dolor de espalda 24-48 h después de una dosis completa de NSAID.
[i] Familiares en primer o segundo grado con espondilitis anquilosante (AS), psoriasis, uveítis, artritis reactiva (ReA) o enfermedad intestinal inflamatoria (IBD).
[j] Después de descartar otras causas de incremento de CRP.
Abreviaturas: ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; CRP, proteína C reactiva; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; SpA, espondiloartritis.
Fuente: tomado a partir de M. Rudwaleit *et al.*: *Ann Rheum Dis* 68:777, 2009. Copyright 2009, con autorización de BMJ Publishing Group Ltd.

tis periférica (cuadro 160-2), las cuales se han desarrollado para facilitar la identificación temprana. La AS es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva de los huesos de la cabeza y tronco cuyo rasgo distintivo es la sacroilitis (por lo general bilateral). También resultan afectadas las articulaciones periféricas y las estructuras extraarticulares. Se presenta más a menudo en varones jóvenes en su segundo o tercer decenio de vida; hay una importante interrelación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *Dorsalgia y rigidez*: no se alivia con acostarse, a menudo se presenta por la noche lo que obliga al paciente a abandonar la cama, se agrava por las mañanas, mejora con la actividad, tiene una instauración gradual, dura más de tres meses (a menudo se denominan síntomas de dorsalgia "inflamatoria").

CUADRO 160-2 Criterios ASAS para la espondiloartrosis periférica[a]

Artritis[b]	*o más*	Entesitis
Uno o más de los siguientes: • Uveítis • Psoriasis • Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa		
O dos o más de los siguientes datos: • Artritis • Entesitis • Dactilitis • Dolor de espalda de tipo inflamatorio • Antecedente familiar de espondiloartritis		

[a] Sensibilidad 79.5%, especificidad 83.3%
[b] Artritis periférica, por lo general de predominio en las extremidades inferiores, asimétrica o ambas extremidades.
Abreviatura: ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*
Fuente: M Rudawaleit *et al.*: *Ann Rheum Dis* 70:25, 2011.

- *Artritis extraaxial*: en la cadera y en los hombros en un 25 a un 35%, hay afectación de otras articulaciones periféricas hasta en un 30%, por lo general es asimétrica.
- *Dolor torácico*: por afectación del esqueleto dorsal y las inserciones musculares.
- *Dolor extraarticular y yuxtaarticular*: se debe a "entesitis": inflamación en la inserción de los tendones y los ligamentos en hueso; a menudo afecta al trocánter mayor, a las crestas ilíacas, las tuberosidades del isquion, los tubérculos tibiales y los tobillos.
- *Datos extraarticulares*: comprenden uveítis anterior aguda en cerca de 20% de los pacientes, aortitis, insuficiencia aórtica, inflamación gastrointestinal, defectos en la conducción cardiaca, amiloidosis, fibrosis pulmonar en ambos lóbulos superiores.
- *Síntomas generales*: puede presentarse fiebre, fatiga y pérdida de peso.
- *Complicaciones neurológicas:* relacionadas con fractura/luxación espinal (pueden suceder incluso con un traumatismo menor), subluxación atlantoaxil (puede causar compresión de la médula espinal), síndrome de cauda equina.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Hipersensibilidad sobre las articulaciones afectadas.
- Menor expansión torácica.
- Disminución de la flexión anterior de la columna lumbar (prueba de Schober).

VALORACIÓN

- En la mayoría de los pacientes se incrementa la ESR (tasa de eritrosedimentación) y la proteína C reactiva.
- Anemia leve.
- Factor reumatoide y ANA negativo.
- El HLA-B27 es de utilidad en pacientes con síntomas inflamatorios del dorso pero con radiografías negativas.
- Radiografías: al principio pueden ser normales. Articulaciones sacroiliacas: por lo general simétricas; erosiones óseas con "pseudoensanchamiento" seguidas de fibrosis y anquilosis. Columna vertebral: forma cuadrada de las vértebras; sindesmófitos; osificación del anillo fibroso y del ligamento longitudinal anterior que ocasiona la "columna de bambú". Los sitios de entesitis pueden osificarse y ser visibles en las radiografías. La MRI constituye un procedimiento de elección cuando las radiografías simples revelan alteraciones sacroiliacas y pueden mostrar una inflamación intraarticular temprana, cambios cartilaginosos y edema de la médula ósea.

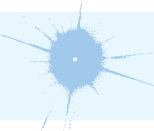
DIAGNÓSTICO (CUADRO 160-1)

Diagnóstico diferencial

Osteoartritis/espondilosis, enfermedad degenerativa de los discos intervertebrales, desgarro muscular, fibromialgia; trastornos metabólicos, infecciosos o causas malignas de dolor dorsal; hiperostosis esquelética idiopática difusa.

TRATAMIENTO ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

- El programa de ejercicios para mantener la postura y la movilidad es importante.
- Tratamiento de primera línea con NSAID, que es de utilidad en la mayor parte de los pacientes.
- Los fármacos moduladores de TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) han demostrado mejorar la actividad de la enfermedad y la función y reducen el edema de la médula ósea en la MRI. En términos generales se utiliza en la enfermedad activa con falla de al menos dos NSAID.
- Secukinumab es un antagonista de IL-17A que ha demostrado reducir los síntomas y signos de enfermedad activa.
- La sulfasalazina en dosis de 2 a 3 g/día ofrece un beneficio moderado, sobre todo en la artritis periférica.
- El metotrexato se administra de manera generalizada, pero no se ha demostrado su utilidad.
- Los glucocorticoides generales no ofrecen un beneficio terapéutico documentado.
- Se utilizan glucocorticoides intraarticulares en las entesitis persistentes o en la sinovitis periférica; se administran glucocorticoides oculares para la uveítis y en algunos casos se requiere inmunodepresión general; tratamiento quirúrgico de las articulaciones con afectación grave o deformadas.



Para una revisión más detallada, véase Taurog JD, Carter JD: Espondiloartritis, cap. 384, p. 2169, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

161 Artritis psoriásica

DEFINICIÓN

Es una artritis inflamatoria crónica que afecta de 5 a 42% de las personas con psoriasis. Algunos individuos, sobre todo aquellos con espondilitis, son portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. La instauración de la psoriasis por lo general antecede a la aparición de la artritis; casi 15 a 20% de los pacientes padece artritis antes de comenzar con la enfermedad cutánea. Se observan cambios en las uñas en 90% de los pacientes con artritis psoriásica.

TIPOS DE AFECTACIÓN ARTICULAR

Hay cinco tipos de afectación articular en la artritis psoriásica.

- Oligoartritis asimétrica: a menudo afecta las articulaciones interfalángicas distales (DIP) e interfalángicas proximales (PIP) de manos y pies, rodillas, muñecas, tobillos; puede haber “dedos de salchicha”, reflejo de inflamación de la vaina tendinosa.
- Poliartritis simétrica (40%): se parece a la artritis reumatoide, salvo que el factor reumatoide es negativo, ausencia de nódulos reumatoides.

- Compromiso predominante en articulaciones DIP (15%): relación muy frecuente con cambios ungueales psoriásicos.
- "Artritis mutilante" (3 a 5%): forma agresiva y destructiva de artritis con deformidades articulares graves y disolución ósea.
- Espondilitis, sacroilitis o ambas: compromiso axil en 20 a 40% de los pacientes con artritis psoriásica; puede ocurrir en ausencia de artritis periférica.

VALORACIÓN

- Pruebas negativas para el factor reumatoide.
- Anemia hipoproliferativa e incremento de la tasa de eritrosedimentación (ESR).
- Puede haber hiperuricemia.
- Se sospecha infección por VIH en caso de una enfermedad fulminante.
- El líquido sinovial es de tipo inflamatorio y la biopsia no muestra datos específicos.
- Las manifestaciones radiográficas consisten en erosión en el borde articular, anquilosis ósea, resorción del penacho de las falanges terminales, deformidad "en lápiz en copa" (proliferación ósea en la base de la falange distal con diámetro convergente de la falange proximal), esqueleto axial con sacroilitis asimétrica y sindesmófitos no marginales asimétricos.

DIAGNÓSTICO (CUADRO 161-1)

TRATAMIENTO ARTRITIS PSORIÁSICA

- El tratamiento coordinado está dirigido a la piel y a las articulaciones.
- Orientación al paciente, fisioterapia y ergoterapia.
- Los moduladores de TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) pueden mejorar la enfermedad cutánea y articular, además de retrasar la progresión radiográfica.
- Ustekinumab (un anticuerpo monoclonal contra IL-12/23 p40) tiene eficacia para la enfermedad cutánea y articular.
- Apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4) mejora la afección cutánea y articular.

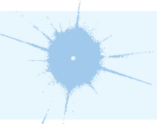
CUADRO 161-1 Los criterios CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*)[a]

Para cumplir los criterios CASPAR, el paciente debe tener enfermedad articular inflamatoria (articular, espinal o de entesis) con ≥3 puntos de cualquiera de las cinco siguientes categorías:

1. Evidencia de psoriasis activa,[b,c] antecedente personal de psoriasis o antecedente familiar de psoriasis.[d]
2. Distrofia ungueal psoriásica típica[e] en la exploración física actual.
3. Resultado negativo para factor reumatoide.
4. Dactilitis activa[f] o antecedente de dactilitis registrado por un reumatólogo.
5. Evidencia radiográfica de formación de nuevo hueso yuxtaarticular[g] en mano o pie.

[a] Especificidad de 99% y sensibilidad de 91%.
[b] A la psoriasis vigente se le asignan dos puntos; a todos los demás rasgos, un punto.
[c] Enfermedad psoriásica de piel o piel cabelluda al momento de la exploración, a criterio de un reumatólogo o dermatólogo.
[d] Antecedente de psoriasis en un familiar de primero o segundo grado.
[e] Onicólisis, hoyuelos o hiperqueratosis.
[f] Inflamación de todo el dedo.
[g] Osificación mal definida cerca de los bordes articulares, incluida formación de osteofitos.
Fuente: tomado a partir de Taylor W *et al.*: *Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum*, 54:2665, 2006.

- Secukinumab, un antagonista de IL-17 A, mejora la actividad de la enfermedad y también puede utilizarse para la psoriasis en placa moderada grave.
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- Inyecciones intraarticulares de esteroides, útiles en algunas circunstancias. Los glucocorticoides sistémicos raras veces deben administrarse porque pueden provocar una exacerbación de rebote de la enfermedad cutánea al reducir en forma gradual su dosis.
- La eficacia de las sales de oro y de los antipalúdicos es motivo de controversia.
- La sulfasalazina, en dosis de 2 a 3 g por día tiene eficacia clínica, pero no detiene la erosión articular.
- El metotrexato, 15 mg/semana no produce mejoría en la sinovitis pero mejora las calificaciones cutáneas y puede tener efectos modificadores de los síntomas.
- La leflunomida es beneficiosa para la enfermedad cutánea y articular.



Para una revisión más detallada, véase Taurog JD, Carter JD: Espondiloartritis cap. 384, p. 2169, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

162 Artritis reactiva

DEFINICIÓN

Alude a una artritis aguda no purulenta que complica alguna infección en otras partes del cuerpo. Se ha utilizado el término sobre todo para referirse a las espondiloartritis consecutivas a infecciones intestinales o urogenitales.

PATOGENIA

Las bacterias identificadas como desencadenantes de la artritis reactiva incluyen microorganismos entéricos como bacterias de los géneros *Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter* e infecciones genitourinarias por *Chlamydia trachomatis*; existe evidencia que implica a *Clostridium difficile* y a ciertas cepas de *Escherichia coli* toxigénica y tal vez otros microorganismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La proporción entre los dos sexos tras una infección entérica es de 1:1; sin embargo, la artritis reactiva adquirida por vía genitourinaria predomina en varones jóvenes. En la mayor parte de los casos, la anamnesis revela síntomas de infección genitourinaria o intestinal una a cuatro semanas antes del inicio de otras manifestaciones.

Generales: fatiga, malestar, fiebre y pérdida de peso.

Artritis: por lo general aguda, asimétrica, oligoarticular, que afecta de manera predominante a las extremidades inferiores; puede ocurrir sacroilitis.

Entesitis: inflamación en la inserción de los tendones y los ligamentos en el tejido óseo; a menudo hay dactilitis o “dedo de salchicha”, fascitis plantar y tendinitis de Aquiles.

Manifestaciones oculares: conjuntivitis, por lo general mínima; raras veces se presenta uveítis, queratitis y neuritis óptica.

Uretritis: secreción intermitente y puede ser asintomática.

Otras manifestaciones urogenitales: prostatitis, cervicitis y salpingitis.

Lesiones mucocutáneas: lesiones indoloras en el glande (balanitis circinada) y la mucosa bucal en cerca de un tercio de los pacientes; queratodermia blenorrágica: vesículas cutáneas que se vuelven hiperqueratósicas, más frecuentes en las plantas de los pies y en las palmas de las manos.

Manifestaciones poco comunes: pleuropericarditis, insuficiencia aórtica, manifestaciones neurológicas y amiloidosis secundaria.

La artritis reactiva se asocia y puede ser signo y síntoma principal de la infección por VIH.

VALORACIÓN

- Se debe investigar la infección desencadenante mediante cultivo, estudio serológico o métodos moleculares según lo indiquen los datos clínicos.
- Factor reumatoide y ANA negativos.
- Puede presentarse anemia leve, leucocitosis e incremento de la ESR. Inicialmente se subestimó la asociación con HLA-B27, pero estudios recientes han demostrado una prevalencia <50%. Puede ser de utilidad en casos atípicos y puede tener importancia pronóstica.
- Se debe llevar a cabo la detección sistemática de VIH en todos los pacientes.
- Análisis de líquido sinovial: a menudo muy inflamatorios; negativos para cristales o infecciones.
- Radiografías: pueden observarse erosiones con formación de hueso perióstico nuevo, osificación de los tendones y sacroilitis (con frecuencia unilateral).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

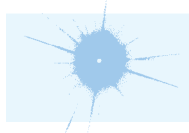
Comprende artritis séptica (por gramnegativos y grampositivos), artritis gonocócica, artritis por cristales y artritis psoriásica.

TRATAMIENTO ARTRITIS REACTIVA

- Los análisis comparativos no han logrado demostrar ninguna ventaja de los antibióticos en la artritis reactiva. La antibioticoterapia inmediata de la artritis aguda por *Chlamydia* puede evitar la artritis reactiva subsiguiente.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina, 25 a 50 mg VO c/8 h) son útiles en la mayoría de los pacientes.
- Glucocorticoides intraarticulares.
- La sulfasalazina, hasta 3 g/día en dosis fraccionadas es útil en algunos individuos con artritis persistente.
- Fármacos inmunodepresores, como con azatioprina (1 a 2 [mg/kg/día]) o metotrexato (7.5 a 15 mg/semana) puede considerarse en la enfermedad debilitante resistente a otras modalidades; está contraindicado en la infección por VIH.
- Pueden considerarse los fármacos anti-TNF en los casos crónicos graves.
- En algunos casos de uveítis se necesita tratamiento con glucocorticoides oculares o sistémicos.

PRONÓSTICO

La artritis típicamente persiste por tres a cinco meses; es como la recurrencia del síndrome agudo. Los síntomas articulares crónicos persisten en 15% con incapacidad asociada.



Para una revisión más detallada, véase Taurog JD, Carter JD: Espondiloartritis, cap. 384, p. 2169, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

163 Osteoartrosis

DEFINICIÓN

Es un trastorno caracterizado por deficiencia articular progresiva en la que todas las estructuras de la articulación han experimentado un cambio patológico. La condición obligatoria patológica de la osteoartrosis es la pérdida del cartílago articular hialino que se acompaña de un aumento del espesor y esclerosis de la placa ósea subcondral, proliferación de osteofitos en el borde articular, estiramiento de la cápsula articular y debilidad de los músculos que unen la articulación. Hay múltiples vías que llevan a la osteoartrosis, pero el paso inicial suele ser una lesión articular en el contexto de una falla de los mecanismos protectores.

EPIDEMIOLOGÍA

La osteoartrosis es el tipo de artritis más frecuente. Su prevalencia guarda una relación notable con la edad y es mucho más frecuente en mujeres que en varones. La vulnerabilidad articular y la carga articular son los dos principales factores de riesgo que contribuyen a la osteoartrosis. Dichos factores están condicionados a aspectos como edad, género femenino, raza, factores genéticos y nutricionales, traumatismo articular, lesiones previas, alineación anormal, deficiencias propioceptivas y obesidad.

PATOGENIA

Los cambios iniciales de la osteoartrosis pueden comenzar en el cartílago. Los dos principales componentes del cartílago son colágeno de tipo 2, que proporciona fuerza tensora, y agrecano, un proteoglucano. El cartílago en la osteoartrosis se caracteriza por un agotamiento gradual de agrecano, desdoblamiento de la matriz de colágeno y pérdida del colágeno de tipo 2, lo que lleva a una mayor vulnerabilidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La osteoartrosis puede afectar casi a cualquier articulación, pero por lo general se presenta en articulaciones que sostienen peso y que se utilizan con frecuencia como la rodilla, la cadera, la columna vertebral y las manos. Las articulaciones de las manos que se afectan más a menudo son las interfalángicas distales, interfalángicas proximales o las carpometacarpianas del primer dedo (base del pulgar); la afectación de la articulación metacarpofalángica es poco común.

Síntomas

- Dolor relacionado con el uso que afecta a una o algunas articulaciones (el dolor en reposo y nocturno son menos frecuentes).
- Puede ocurrir rigidez después del reposo o por la mañana pero suele ser breve (30 min).
- Pérdida del movimiento articular o limitación funcional.
- Inestabilidad articular.
- Deformidad articular.
- Crepitación articular.

Exploración física

- Monoartritis crónica u oligoartritis y poliartritis asimétrica.
- Edemas firmes u "óseos" de los bordes de las articulaciones, por ejemplo, nódulos de Heberden (interfalángicas distales de la mano) o nódulos de Bouchard (interfalángicas proximales de la mano).
- Puede presentarse sinovitis leve con un derrame sin inflamación pero es poco común.
- Crepitación: crepitaciones audibles o crepitaciones de la articulación con el movimiento pasivo o activo.
- Deformidad, por ejemplo, la osteoartrosis de la rodilla puede afectar a los compartimientos medial, lateral o patelofemoral y ocasionar deformidades en varo o en valgo.
- Restricción del movimiento, por ejemplo, limitación de la rotación interna de la cadera.
- Pueden observarse alteraciones neurológicas objetivas con la afectación de la columna vertebral (afecta a discos intervertebrales, articulaciones apofisiarias y ligamentos paravertebrales).

VALORACIÓN

- Los estudios de laboratorio sistemáticos suelen ser normales.
- La ESR casi siempre es normal pero puede incrementarse en pacientes con sinovitis.
- El factor reumatoide y los estudios de ANA son negativos.
- El líquido articular es de color de paja con una buena viscosidad; leucocitos en el líquido, 1 000/μL; es conveniente descartar la artritis provocada por cristales, la artritis inflamatoria o la infección.
- Las radiografías son normales al principio pero a medida que evoluciona la enfermedad muestran una estenosis del espacio articular, esclerosis ósea subcondral, quistes subcondrales y osteofitos. Las erosiones son diferentes a las de la artritis reumatoide y la psoriásica ya que ocurren en la posición subcondral a lo largo de la porción central de la superficie articular.

DIAGNÓSTICO

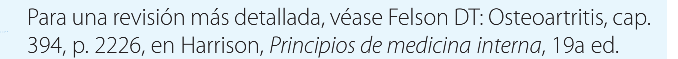
Por lo general se establece con base en la distribución de la afectación articular. Los datos radiográficos, las pruebas de laboratorio normales y los datos de líquido sinovial son útiles cuando los signos indican una artritis inflamatoria.

Diagnóstico diferencial

Osteonecrosis, articulación de Charcot, artritis reumatoide, artritis psoriásica y artritis provocada por cristales.

TRATAMIENTO OSTEOARTROSIS

- Meta del tratamiento: aliviar el dolor y reducir al mínimo la pérdida de la función física.
- Las estrategias no farmacoterapéuticas dirigidas a modificar la carga ejercida a través de la articulación dolorosa consisten en orientación al paciente, reducción de peso, uso asociado de muletas y otros dispositivos de apoyo, ejercicios isométricos para fortalecer los músculos alrededor de las articulaciones afectadas, ortosis para corregir la alineación anormal.
- La crema de capsaicina tópica puede ayudar a aliviar el dolor de las manos o las rodillas.
- El paracetamol es un analgésico utilizado a menudo; debe tenerse precaución por la toxicidad hepática.
- NSAID, inhibidores de COX-2: deben sopesarse los riesgos y beneficios individuales por la toxicidad en tubo digestivo, riñones y aparato cardiovascular.
- NSAID tópicos: menos efectos sistémicos y gastrointestinales; pueden causar irritación cutánea.
- Analgésicos opioides: pueden considerarse en pacientes selectos cuyos síntomas se controlan mal con otras medidas y que no pueden ser sometidos a cirugía; una preocupación potencial es la habituación.
- Glucocorticoides intraarticulares, pueden brindar alivio sintomático pero por lo general son de acción breve.
- Hialuronano intraarticular: puede aplicarse en la rodilla sintomática y OA de cadera, pero aún se debate si su eficacia es mayor que el placebo.
- La glucosamina y condroitina han fallado en estudios a gran escala para demostrar eficacia en el alivio del dolor; guías recientes no recomiendan su uso.
- Desbridamiento y lavado artroscópico: estudios clínicos con asignación al azar no han mostrado mayor efecto sobre el alivio del dolor o la incapacidad en comparación con los procedimientos fingidos o no proporcionar tratamiento alguno.
- Se puede considerar el reemplazo quirúrgico de la articulación en los enfermos con osteoartrosis avanzada, que tienen dolor y disfunción resistentes al tratamiento médico intensivo.


Para una revisión más detallada, véase Felson DT: Osteoartritis, cap. 394, p. 2226, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

164 Gota, pseudogota y enfermedades relacionadas

GOTA

DEFINICIÓN

La gota es una enfermedad metabólica que afecta con más frecuencia a varones de edad mediana hasta ancianos y mujeres posmenopáusicas. La hiperuricemia es el dato biológico distintivo de la gota. Cuando se presenta, el plasma y los líquidos extracelulares se supersaturan de ácido úrico, lo que en las condiciones adecuadas, puede cristalizarse y ocasionar una serie de manifestaciones clínicas que aparecen en forma individual o combinada.

PATOGENIA

El ácido úrico es el producto terminal de la degradación de nucleótido de purina; su producción guarda una estrecha relación con las vías del metabolismo de la purina, y la concentración intracelular de 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) es el principal factor que determina la tasa de biosíntesis de ácido úrico. Este último es excretado sobre todo por el riñón a través de mecanismos de filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción. Por consiguiente, puede surgir hiperuricemia en una amplia variedad de circunstancias que ocasionan sobreproducción o una menor expresión de ácido úrico o una combinación de los dos.

ARTRITIS GOTOSA AGUDA

Los cristales de urato monosódico (MSU) presentes en la articulación son fagocitados por los leucocitos; la liberación de mediadores inflamatorios y de enzimas lisosómicas lleva a la incorporación de más fagocitos en la articulación e inflamación sinovial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Artritis aguda: la manifestación clínica inicial más frecuente de la gota. Por lo general, afecta en principio a una articulación, pero puede ser poliarticular en los episodios subsiguientes. Suele afectarse la primera articulación metatarsofalángica (*podagra*). La gota aguda a menudo inicia por la noche con un dolor intenso, edema, calor e hipersensibilidad. La crisis por lo general desaparece en forma espontánea luego de tres a 10 días. Si bien algunos pacientes tienen una sola crisis, la mayoría presenta episodios recidivantes con intervalos de duración variable y sin síntomas entre una crisis y otra. La crisis aguda puede ser desencadenada por exceso de alimentos, traumatismo, cirugía, ingestión excesiva de etanol, tratamiento hipouricémico y enfermedades médicas graves como infarto de miocardio y apoplejía.

Artritis crónica: una proporción de los pacientes con gota puede tener una sinovitis crónica no simétrica; pocas veces es la única manifestación. También se puede manifestar por tofos periarticulares (agregados de cristales de MSU rodeados por una reacción inflamatoria de células gigantes). Se presenta en el contexto de una gota crónica.

Tofos extraarticulares: a menudo se presentan en la bolsa del olécranon, la hélice y la antihélice de las orejas, la superficie cubital del antebrazo y el tendón de Aquiles.

Tenosinovitis

Nefropatía por uratos: se depositan cristales de MSU en el intersticio y en las pirámides renales. Puede ocasionar insuficiencia renal crónica.

Nefropatía aguda por ácido úrico: causa reversible de insuficiencia renal aguda por precipitación de urato en los túbulos; los individuos que reciben tratamiento citotóxico de enfermedades neoplásicas están en riesgo.

Nefrolitiasis por ácido úrico: ocasiona 10% de los cálculos renales en Estados Unidos.

DIAGNÓSTICO

- Análisis de líquido sinovial: debe llevarse a cabo para confirmar gota aun cuando el aspecto clínico sea muy sospechoso; se realiza aspiración de la articulación y se demuestran mediante microscopia polarizante los cristales de MSU intracelulares y extracelulares de forma de aguja con birrefringencia negativa. Debe realizarse la tinción de Gram y el cultivo en todo líquido para descartar infección. Los cristales de MSU también pueden demostrarse en las articulaciones con afección crónica o en los depósitos tofáceos.
- Ácido úrico sérico: las concentraciones normales no descartan gota.
- Ácido úrico urinario: la excreción >800 mg/día con una alimentación regular sin la administración de fármacos indica una producción excesiva.
- Detección sistemática de factores de riesgo o secuelas: análisis general de orina; creatinina sérica, pruebas de función hepática, glucemia y lípidos; biometría hemática completa.
- Si se sospecha una producción excesiva, puede ser necesaria la cuantificación de hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) y de las concentraciones de PRPP.
- Radiografías de las articulaciones: pueden demostrar cambios quísticos, erosiones con bordes escleróticos en la artritis crónica avanzada.
- Si hay indicios de cálculos renales se indica una placa simple de abdomen (los cálculos a menudo son radiolúcidos) y tal vez una pielografía intravenosa (IVP).
- Análisis químico de los cálculos renales.

Diagnóstico diferencial

Artritis séptica, artritis reactiva, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (CPPD) y artritis reumatoide.

TRATAMIENTO GOTA

HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

Dado que sólo alrededor de 5% de los individuos hiperuricémicos padece gota, no está indicado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Son excepciones los pacientes que van a recibir tratamiento citotóxico por neoplasias.

ARTRITIS GOTOSA AGUDA

El tratamiento se administra sólo para el alivio sintomático ya que las crisis ceden y se resuelven en forma espontánea. En cada paciente debe tenerse en cuenta la toxicidad del tratamiento.

- Analgesia.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) constituyen el tratamiento de elección cuando no están contraindicados.
- Colquicina: por lo general sólo es eficaz en las 24 h de iniciada la crisis; la sobredosis puede tener efectos secundarios letales; su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, citopenia, pruebas de función hepática con valores >2 lo normal y septicemia. Se administra por VO en dosis de 0.6 mg c/8 h con reducción de la dosis o bien, pueden administrarse 1.2 mg seguido de 0.6 mg en 1 h con dosificación diaria subsiguiente dependiendo de la respuesta.
- Glucocorticoides intraarticulares: debe descartarse artritis séptica antes de la inyección.
- Glucocorticoides sistémicos: puede considerarse la reducción gradual breve en pacientes con una crisis de gota poliarticular en quienes están contraindicadas otras modalidades y en los que se ha descartado infección articular o sistémica.
- Se han estudiado la anakinra y otros inhibidores de la interleucina-1β, pero no se utilizan ampliamente en la práctica clínica.

FÁRMACOS HIPOURICEMIANTES

Las indicaciones para iniciar el tratamiento de reducción del ácido úrico consisten en artritis gotosa aguda con recidivas frecuentes, artritis gotosa poliarticular, gota tofácea, cálculos renales y profilaxia durante el tratamiento citotóxico. No se debe iniciar durante una crisis aguda. El inicio de este tratamiento puede desencadenar un episodio agudo; considerar la colquicina oral concomitante, 0.6 mg al día, hasta que el ácido úrico sea <5.0 mg/100 mL, luego suspender.

1. *Inhibidores de la xantina oxidasa* (alopurinol, febuxostat): disminuyen la síntesis de ácido úrico. La dosis de alopurinol debe reducirse en la insuficiencia renal. Ambos fármacos tienen efectos secundarios e interacciones farmacológicas.
2. *Fármacos uricosúricos* (probenecid, sulfinpirazona): aumentan la excreción de ácido úrico por inhibición de su reabsorción tubular; no son eficaces en caso de insuficiencia renal; no deben administrarse en estas situaciones: edad >60 años, cálculos renales, tofos, excreción urinaria de ácido úrico aumentada, profilaxia durante tratamiento citotóxico.
3. *Pegloticasa:* uricasa recombinante que reduce el ácido úrico porque oxida el urato hasta alantoína. Riesgo de reacciones graves a la infusión. Debe usarse sólo en pacientes seleccionados con gota tofácea crónica resistente al tratamiento convencional.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CPPD (PSEUDOGOTA)

DEFINICIÓN Y PATOGENIA

La pseudogota se caracteriza por una artropatía inflamatoria aguda y crónica que suele afectar a individuos de mayor edad. La rodilla y otras articulaciones de gran tamaño son las que suelen afectarse con mayor frecuencia. Pueden visualizarse depósitos de calcio en el cartílago articular (condrocalcinosis) en las radiografías; no siempre hay síntomas asociados.

La pseudogota muy a menudo es idiopática pero puede asociarse a otros trastornos (cuadro 164-1).

Se piensa que los cristales no se forman en el líquido sinovial sino que tal vez se desprenden del cartílago articular hacia el espacio articular, donde son fagocitados por neutrófilos y desencadenan una respuesta inflamatoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *Artritis aguda por CPPD ("pseudogota"):* la rodilla es la afectada con más frecuencia, pero es poliarticular en dos tercios de los casos; la articulación afectada es eritematosa, edematosa, tibia y dolorosa. La mayoría de los pacientes tiene datos de condrocalcinosis.
- *Artropatía crónica:* cambios degenerativos progresivos en múltiples articulaciones; en ocasiones se parece a la osteoartrosis. La distribución articular puede indicar una CPPD con sitios frecuentes como rodilla, muñeca, articulaciones metacarpofalángicas, cadera y hombros.
- *Sinovitis proliferativa simétrica:* se observa en las formas familiares con un inicio temprano; en términos clínicos es similar a la artritis reumatoide.

CUADRO 164-1 Trastornos relacionados con la enfermedad por depósito de CPPD
Envejecimiento
Relacionada con enfermedad
Hiperparatiroidismo primario
Hemocromatosis
Hipofosfatasia
Hipomagnesemia
Gota crónica
Posmenisquectomía
Síndrome de Gitelman
Displasias epifisiarias

- *Calcificación de discos intervertebrales y ligamentos.*
- *Estenosis raquídea.*

DIAGNÓSTICO

- Análisis de líquido sinovial, demostración de cristales de dihidrato de pirofosfato de calcio que aparecen como pequeños bastones romos, romboides y cuboides con birrefringencia débilmente positiva en el examen con microscopio polarizante.
- Las radiografías demuestran condrocalcinosis y cambios degenerativos (estenosis del espacio articular, esclerosis y quistes subcondrales).
- Deben considerarse causas de enfermedad por depósito de CPPD secundaria en pacientes <50 años de edad.

Diagnóstico diferencial

Osteoartrosis, artritis reumatoide, gota y artritis séptica.

TRATAMIENTO PSEUDOGOTA

- NSAID.
- Inyección intraarticular de glucocorticoides.
- La colquicina tiene una eficacia variable.

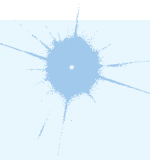
ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA DE CALCIO

La apatita es el principal mineral del hueso normal y de los dientes. La acumulación anormal puede presentarse en una amplia variedad de circunstancias clínicas (cuadro 164-2). La apatita es un factor importante en el *hombro de Milwaukee*, una artropatía destructiva del anciano que ocurre en los hombros y en las rodillas. Los cristales de apatita son pequeños; las aglomeraciones pueden teñirse de color púrpura en la tinción de Wright y de color rojo brillante con rojo de alizarina. Para la identificación definitiva se necesita el microscopio electrónico o los estudios de difracción de rayos X. El aspecto radiográfico semeja a la CPPD. *Tratamiento*: NSAID, aspiración repetida y reposo de la articulación afectada.

CUADRO 164-2 Trastornos asociados a la enfermedad por depósito de apatita
Envejecimiento
Osteoartrosis
Derrames hemorrágicos del hombro en los ancianos (hombro de Milwaukee)
Artropatía destructiva
Tendinitis y bursitis
Calcinosis tumoral (casos esporádicos)
Relacionada con enfermedad
Hiperparatiroidismo
Síndrome de la leche y los alcalinos
Insuficiencia renal/diálisis a largo plazo
Enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., esclerosis sistémica, miositis idiopática, lupus eritematoso sistémico)
Calcificación heterotópica consecutiva a complicaciones neurológicas graves (p. ej., apoplejía y lesión de la médula espinal)
Hereditarios
Bursitis y artritis
Calcinosis tumoral
Fibrodisplasia osificante progresiva

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE OXALATO DE CALCIO

Los cristales de CaOx pueden depositarse en las articulaciones en la oxalosis primaria (poco común) o en la oxalosis secundaria (como complicación de la nefropatía terminal). Es un síndrome clínico similar a la gota y a la pseudogota. *Tratamiento*: eficacia mínima.



Para una revisión más detallada, véase Schumacher HR, Chen LX: Gota y otras artropatías relacionadas con cristales, cap. 395, p. 2233 y Burns CM, Wortmann RL: Trastornos del metabolismo de la purina y la pirimidina, cap. 431e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

165 Otros trastornos musculoesqueléticos

ARTRITIS ENTEROPÁTICA

La artritis periférica y axial puede asociarse a las enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. La artritis se presenta después o antes que inicien los síntomas intestinales. La artritis periférica es episódica, asimétrica y muy a menudo afecta la rodilla y el tobillo. Las crisis por lo general ceden varias semanas después y es característico que se resuelvan por completo sin lesión articular residual. La entesitis (inflamación en la inserción de tendones y ligamentos en los huesos) puede manifestarse con "dedo de salchicha", tendinitis de Aquiles y fascitis plantar. La afectación axial puede manifestarse como espondilitis o sacroilitis (a menudo simétrica), o ambas. Los exámenes de laboratorio son inespecíficos; el factor reumatoide (RFA) suele ser negativo; HLA-B27 es positivo 70% de los casos con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) y enfermedad axil, pero es positivo en menos de 15% de los casos con IBD y artritis periférica; las radiografías de las articulaciones periféricas suelen ser normales y la afección axil a menudo es indistinguible de la propia espondilitis anquilosante.

TRATAMIENTO ARTRITIS ENTEROPÁTICA

Se dirige a la IBD subyacente; el tratamiento de la enfermedad de Crohn con antagonistas de TNF ha mejorado la artritis; los NSAID pueden aliviar los síntomas articulares pero pueden precipitar brotes de IBD; la sulfasalazina puede producir beneficios en la artritis periférica.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

Se caracteriza por artritis hasta en 75% de los casos, la cual suele preceder a la aparición de otros síntomas. Por lo general es oligoarticular o poliarticular, simétrica y transitoria pero puede volverse crónica. Las manifestaciones articulares responden a la antibioticoterapia.

ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

Esta artropatía destructiva grave, también conocida como *articulación de Charcot*, ocurre en las articulaciones carentes del sentido del dolor y de la posición; puede presentarse en la diabetes mellitus, en la tabes dorsal, la siringomielia, la amiloidosis y las lesiones de la médula espinal o de nervios periféricos. La distribución depende de la artropatía subyacente. Los derrames articulares

casi nunca son inflamatorios pero pueden ser hemorrágicos. Algunas veces las radiografías revelan resorción ósea o formación de hueso nuevo con luxación y fragmentación de huesos.

TRATAMIENTO ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

Estabilización de la articulación; la fusión quirúrgica puede mejorar la función.

POLICONDRITIS RECURRENTE

Un trastorno idiopático caracterizado por la inflamación recidivante de estructuras cartilaginosas. Las manifestaciones cardinales consisten en afectación de los oídos y la nariz con deformidades de oreja inestable y de nariz en silla de montar, inflamación y colapso de los anillos cartilaginosos traqueales y bronquiales, poliartritis episódica y no deformante asimétrica. Otras manifestaciones consisten en escleritis, conjuntivitis, iritis, queratitis, insuficiencia aórtica, glomerulonefritis y otras características de vasculitis sistémica. El inicio suele ser brusco con la aparición de uno a dos sitios de inflamación cartilaginosa. El diagnóstico se establece por los datos clínicos y puede confirmarse mediante biopsia del cartílago afectado.

TRATAMIENTO POLICONDRITIS RECURRENTE

Los glucocorticoides (40 a 60 mg de prednisona al día con reducción gradual subsiguiente) pueden suprimir las manifestaciones agudas y disminuir la gravedad y frecuencia de las recurrencias. Los fármacos citotóxicos se reservan para la enfermedad que no responde al tratamiento o para los pacientes que necesitan dosis altas de glucocorticoides. Cuando la obstrucción respiratoria es grave, es necesaria la traqueostomía.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

El síndrome consiste en formación de hueso perióstico nuevo, hipocratismo digital y artritis. Muy a menudo se presenta asociada a carcinoma pulmonar pero también ocurre en caso de neumopatía o hepatopatía crónica; enfermedades congénitas del corazón, los pulmones o el hígado en los niños; y formas idiopáticas y familiares. Los síntomas consisten en sensación urente y dolor sordo que es más acentuado en las extremidades distales. Las radiografías muestran engrosamiento perióstico con formación de hueso nuevo en los extremos distales de los huesos largos.

TRATAMIENTO OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

Se identifica y se trata el trastorno asociado; el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos, otros analgésicos, la vagotomía o el bloqueo de nervio percutáneo son útiles para aliviar los síntomas.

FIBROMIALGIA

Un trastorno frecuente caracterizado por dolor musculoesquelético difuso y crónico, adolorimiento, rigidez, parestesia, alteraciones en el sueño y tendencia a la fatiga junto con múltiples puntos dolorosos. Es más frecuente en las mujeres que en los varones; el diagnóstico se establece por los datos clínicos; la valoración revela puntos neurálgicos en los tejidos blandos pero sin alteraciones objetivas en las articulaciones en la exploración física, en el laboratorio o en las radiografías.

TRATAMIENTO FIBROMIALGIA

La pregabalina, duloxetina y milnacipran han mostrado beneficios para la fibromialgia. Los antidepresivos tricíclicos para los trastornos del sueño y las medidas locales (calor, masaje), el acondicionamiento físico y las estrategias cognitivo-conductuales mejoran la higiene del sueño.

POLIMIALGIA REUMÁTICA

Síndrome clínico caracterizado por adolorimiento y rigidez matutina en el cinturón del hombro, el cinturón de la cadera o en el cuello por más de un mes, aumento de la tasa de eritrosedimentación y una respuesta rápida a la prednisona en dosis baja (10 a 20 mg cada día). Muy pocas veces se presenta antes de los 50 años de edad; es más frecuente en las mujeres. Algunas veces, la polimialgia reumática se presenta asociada a arteritis de células gigantes (temporal), que exige tratamiento con dosis más altas de prednisona. La valoración debe incluir una anamnesis cuidadosa en busca de síntomas indicativos de arteritis de células gigantes (cap. 159); tasa de eritrosedimentación; los estudios de laboratorio para descartar otros procesos suelen consistir en RF, ANA, biometría hemática, creatina fosfocinasa (CPK), electroforesis de proteína sérica, y pruebas funcionales renales, hepáticas y tiroideas.

TRATAMIENTO POLIMIALGIA REUMÁTICA

Los pacientes mejoran en forma rápida con prednisona, 10 a 20 mg cada 24 h, pero algunos necesitan tratamiento en el transcurso de meses a años.

OSTEONECROSIS (NECROSIS AVASCULAR)

Es causada por la necrosis de elementos celulares de hueso y se considera que se debe a alteraciones en el aporte sanguíneo. Los factores relacionados frecuentes incluyen tratamiento glucocorticoide, enfermedad del tejido conjuntivo, traumatismo, drepanocitosis, embolización, consumo de alcohol y enfermedad por VIH. Los sitios por lo general afectados son las cabezas del fémur y del húmero, los cóndilos femorales y la parte proximal de la tibia. La afectación de la cadera es bilateral en más de 50% de los casos. La presentación clínica suele ser dolor articular de inicio repentino. Los primeros cambios no son visibles en la radiografía simple y se visualizan mejor en la MRI; en las etapas ulteriores se demuestra colapso óseo ("signo de semiluna"), aplanamiento de la superficie articular con pérdida del espacio articular. La osteonecrosis de la mandíbula se asocia con poca frecuencia con el tratamiento de cáncer (lo que incluye radiación), infección, glucocorticoides y tratamientos contra la resorción ósea.

TRATAMIENTO OSTEONECROSIS

El soporte de peso limitado no ofrece una ventaja clara; se administran antiinflamatorios no esteroideos como tratamiento sintomático. Pueden considerarse los procedimientos quirúrgicos para mejorar el flujo sanguíneo en las primeras etapas de la enfermedad, pero su eficacia es controvertible; puede ser necesario el reemplazo articular en las etapas avanzadas de la enfermedad cuando el dolor no responde a otras medidas.

TRASTORNOS PERIARTICULARES

BURSITIS

Inflamación del saco de la bolsa de pared delgada que rodea a los tendones y a los músculos sobre las prominencias óseas. Es común la afectación de las bolsas subacromial y del troquíter.

TRATAMIENTO BURSITIS

Prevención de los trastornos agravantes, reposo, antiinflamatorios no esteroideos e inyecciones locales de glucocorticoides.

TENDINITIS

Puede afectar casi cualquier tendón, pero a menudo daña los tendones del manguito de los rotadores alrededor del hombro, sobre todo el supraespinoso. El dolor es sordo y constante pero se vuelve agudo y brusco cuando se comprime el tendón por debajo del acromión.

TRATAMIENTO TENDINITIS

Los antiinflamatorios no esteroideos, la inyección de glucocorticoides y la fisioterapia son útiles. Los tendones del manguito de rotadores o el tendón del bíceps pueden romperse en forma aguda y a menudo requieren reparación quirúrgica.

TENDINITIS CALCIFICADA

Resultado del depósito de las sales de calcio en tendones, por lo general el supraespinoso. El dolor resultante puede ser súbito e intenso.

TRATAMIENTO TENDINITIS CALCIFICADA

En la mayor parte de los casos ceden en forma espontánea y responde a la fisioterapia y NSAID. La enfermedad resistente al tratamiento puede tratarse con aspiración con aguja guiada por ecografía y lavado o cirugía.

CAPSULITIS ADHESIVA ("HOMBRO CONGELADO")

Se debe a trastornos que exigen inmovilidad prolongada de la articulación del hombro. El hombro está doloroso e hipersensible a la palpación y la amplitud de los movimientos activo y pasivo es reducida.

TRATAMIENTO CAPSULITIS ADHESIVA

En ocasiones la mejoría es espontánea; la base es la fisioterapia; son de utilidad los antiinflamatorios no esteroideos, las inyecciones locales de glucocorticoides y la fisioterapia.



Para una revisión más detallada, véase Taurog JD, Carter JD: Las Espondiloartritis, cap. 384, p. 2169; Crofford LJ: Fibromialgia, cap. 396, p. 2238; Langford CA, Mandell BF: Artritis relacionada con enfermedad sistémica y otras artritis, cap. 397, p. 2240; Langford CA: Trastornos periarticulares de las extremidades, cap. 398, p. 2247; y Langford CA: Policondritis recidivante, cap. 389, p. 2202, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

166 Sarcoidosis

DEFINICIÓN

Enfermedad inflamatoria multisistémica caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes de causa desconocida.

FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce la causa de la sarcoidosis y la evidencia actual sugiere que el desencadenante es una respuesta inflamatoria por un antígeno no identificado en hospedadores genéticamente suscepti-

bles. El granuloma es la característica anatomopatológica distintiva de la sarcoidosis. La respuesta inflamatoria inicial es la entrada de linfocitos T CD4+ (colaboradores) y la acumulación de monocitos activados. Esto ocasiona incremento en la liberación de citocinas y la formación de un granuloma. El granuloma puede resolverse o bien, ocasionar enfermedades crónicas, incluida la fibrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hasta 33% de los pacientes con sarcoidosis cursan asintomáticos y en 20 a 30% de los casos puede detectarse sarcoidosis pulmonar en una radiografía torácica en individuos asintomáticos. La sarcoidosis se manifiesta sintomáticamente en órganos donde afecta su función o donde pueden observarse con facilidad. El *síndrome de Löfgren* consiste en adenopatía biliar, eritema nudoso, a menudo con uveítis y artritis aguda que se manifiesta en uno o ambos tobillos diseminándose para afectar otras articulaciones.

Las manifestaciones patológicas de la sarcoidosis incluyen:

- *Pulmones*: más de 90% de los pacientes con sarcoidosis tienen afección pulmonar. Las características incluyen adenopatía biliar, infiltrados, neumonitis intersticial y fibrosis; siempre pueden verse afectados y causar obstrucción al flujo de aire; hipertensión pulmonar por afección vascular directa o por fibrosis pulmonar.
- *Ganglios linfáticos*: en 75 a 90% de los pacientes hay aumento de tamaño de los ganglios linfáticos intratorácicos. Hasta en 20% de los casos ocurre afección de los ganglios linfáticos extratorácicos.
- *Piel:* más de 33% de los casos presenta afección cutánea; las lesiones incluyen eritema nudoso, lesiones maculopapulares, nódulos subcutáneos, *lupus pernio* (lesiones induradas, brillantes de color violáceo-purpúrico alrededor del puente nasal, ojos y carrillo).
- *Ojos:* en Estados Unidos ocurre uveítis en 30% de los casos (es más elevado en otros países); puede progresar a ceguera.
- *Médula ósea y bazo*: linfopenia, anemia en 20% de los casos, esplenomegalia en 5 a 10%.
- *Hígado*: en la biopsia se encuentra afección en más de 50% de los casos; en 20 a 30% de los casos las pruebas de función hepática son anormales.
- *Riñones:* enfermedades del parénquima en <5%, nefrolitiasis, insuficiencia renal aguda por hipercalcemia en 1 a 2%.
- *Sistema nervioso:* ocurre afección en 5 a 10%; neuropatía de nervios periféricos y de pares craneales, meningitis crónica, afección hipofisaria, lesiones que ocupan espacio, convulsiones.
- *Corazón*: trastornos del ritmo, de la contractilidad o ambos, pericarditis.
- *Musculoesquelético*: ocurre afección del hueso o del músculo en 10% de los casos; las lesiones óseas consisten de quistes en regiones de expansión ósea o cambios un aspecto similar a celosía; la afección articular incluye artropatía aguda a menudo de tobillo y monoartritis u oligoartritis crónica de rodillas, tobillos o articulaciones interfalángicas proximales (PIP).
- *Síntomas generales:* fiebre, pérdida de peso, anorexia, fatiga.
- *Otros aparatos y sistemas*: hipercalcemia en 10% de los casos, afección endocrina/reproductiva, de glándulas exocrinas, de tubo digestivo, vías respiratorias altas.

VALORACIÓN

- Anamnesis y exploración física.
- CBC, Ca^{2+}, LFT, ACE, detección de tuberculosis.
- Radiografía de tórax, CT de tórax, ECG, pruebas de función pulmonar.
- Biopsia de pulmón o de otros órganos afectados.
- La CT por emisión de positrones (Pep) ha sido sustituida cada vez más por la gammagrafía con galio 67 para identificar áreas de enfermedad granulomatosa. Ambos métodos pueden utilizarse para identificar áreas potenciales para biopsia.
- La MRI puede valorar la sarcoidosis extrapulmonar.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con bases clínicas, geográficas y con datos del estudio histopatológico. Es útil la biopsia pulmonar o de otros órganos afectados para apoyar el diagnóstico y descartar otras enfermedades. La afección pulmonar puede estudiarse con broncoscopia con biopsia pulmonar transbronquial. El diagnóstico diferencial incluye neoplasias, infecciones incluida VIH y otras enfermedades granulomatosas.

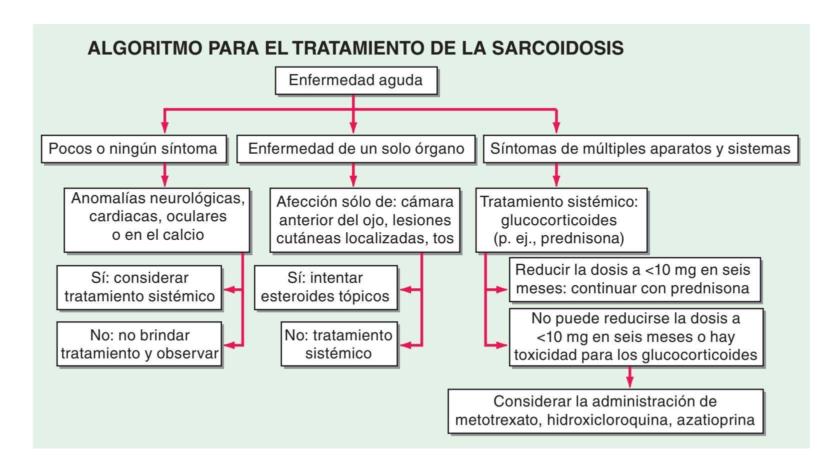


FIGURA 166-1 El tratamiento de la sarcoidosis aguda se basa en el nivel de los síntomas y la extensión de la afección de órganos. En pacientes con síntomas leves podría no ser necesario ningún tratamiento, a menos que se detecten las manifestaciones especificadas.

TRATAMIENTO SARCOIDOSIS

Como la sarcoidosis puede ceder en forma espontánea, el tratamiento se basa principalmente en la intensidad de los síntomas y la extensión de la afección de órganos (figs. 166-1 y 166-2). Cuando esté indicado el tratamiento sistémico, la base del tratamiento son los glucocorticoides. Otros fármacos inmunomoduladores se han utilizado en casos resistentes al tratamiento o graves o cuando no puede reducirse la dosis de prednisona.

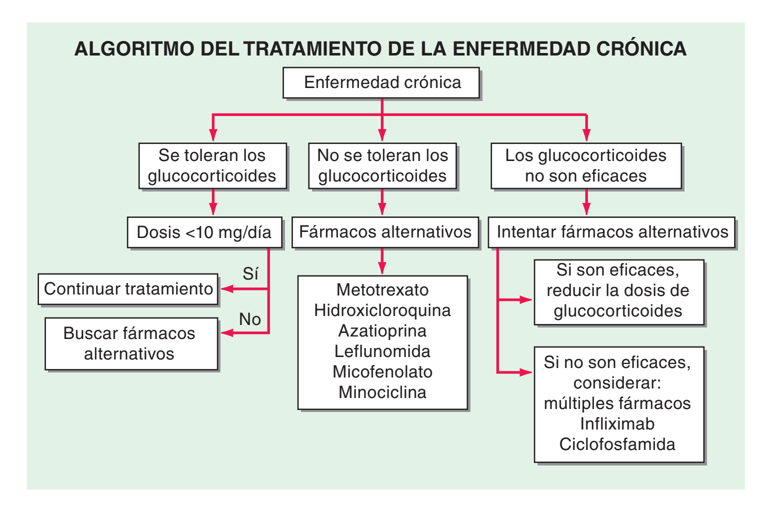
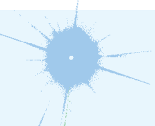


FIGURA 166-2 Tratamiento de la enfermedad crónica, con base en la tolerancia al tratamiento con glucocorticoides.

PRONÓSTICO

La sarcoidosis suele ceder en forma espontánea y es una enfermedad que no pone en riesgo la vida. Ocurre remisión en más de 50% de los casos en dos a cinco años a partir del diagnóstico y en 20 a 50% de los casos se desarrolló enfermedad crónica. En 5% de los casos ocurre la defunción directamente atribuible a la enfermedad, por lo general relacionado con complicaciones pulmonares, cardiacas, neurológicas o hepáticas.



Para una revisión más detallada, véase Baughman RP, Lower EE: Sarcoidosis, cap. 390, p. 2205, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

167 Amiloidosis

DEFINICIÓN

La *amiloidosis* es un término que describe un grupo de trastornos del plegamiento de proteínas que se caracteriza por el depósito extracelular de fibrillas de proteína polimérica insoluble en órganos y tejidos. Las manifestaciones clínicas dependen de la distribución anatómica y de la intensidad del depósito de amiloide y van desde el depósito local con escasa importancia hasta la afectación de casi cualquier órgano y sistema con consecuencias fisiopatológicas graves.

CLASIFICACIÓN

Las enfermedades amiloides se definen por la naturaleza bioquímica de la proteína en los depósitos fibrilares y se clasifican con base en que sean sistémicas o localizadas; adquiridas o hereditarias; también se clasifican según sus patrones clínicos. La nomenclatura aceptada es *AX* en la que *A* indica amiloidosis y *X* es la proteína en la fibrilla (cuadro 137-1, p. 720, en HPMI-19).

- AL (cadenas ligeras de inmunoglobulina): *amiloidosis primaria*; forma más frecuente de amiloidosis sistémica; se origina por un trastorno del linfocito B clonal, por lo general mieloma múltiple.
- AA (amiloide A sérico): *amiloidosis secundaria*; puede presentarse asociada a casi cualquier estado inflamatorio crónico (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndromes de fiebre periódica como la fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Crohn) o infecciones crónicas.
- AF (amiloidosis familiar): número de diferentes tipos que se transmiten de manera dominante asociados a una mutación que intensifica el despliegue de proteína y la formación de fibrilla; muy a menudo se debe a transtiretina.
- Aβ_2M: consta de microglobulina β_2; ocurre en la nefropatía terminal de duración prolongada.
- Amiloidosis circunscritas o limitadas a órganos: la forma más común es la Aβ que se observa en la enfermedad de Alzheimer derivada del procesamiento proteolítico anormal de la proteína precursora de amiloide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen por completo de las características bioquímicas de la proteína de fibrilla. Los sitios frecuentes de afectación son:

- *Riñón:* se observa con AA y AL; proteinuria, nefrosis e hiperazoemia.
- *Hígado:* ocurre en AA, AL y AF; hepatomegalia.

- *Piel:* característica de la AL pero puede observarse en la AA; pápulas céreas elevadas.
- *Corazón:* común en la AL y en la AF; insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomegalia y arritmias.
- *Tubo digestivo:* común en todos los tipos; obstrucción o ulceración gastrointestinal, hemorragia, pérdida de proteína, diarrea, macroglosia y trastornos en la motilidad esofágica.
- *Articulaciones:* por lo general AL, a menudo con mieloma; depósitos de amiloide periarticulares, "signos de la hombrera"; depósitos de amiloide firme en los tejidos blandos alrededor del hombro, artritis simétrica de los hombros, muñecas, rodillas y manos.
- *Sistema nervioso:* prominente en la AF; neuropatía periférica, hipotensión postural y demencia. Puede presentarse síndrome del túnel del carpo en AL y $A\beta_2M$.
- *Respiratorias:* las vías respiratorias inferiores son afectadas en la AL; la amiloide circunscrita puede ocasionar obstrucción en las vías respiratorias altas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico depende de la identificación de los depósitos fibrilares en los tejidos y la tipificación de amiloide (fig. 167-1). La tinción de la grasa abdominal con rojo Congo demostrará depósitos de amiloide en >80% de los pacientes con amiloide multiorgánica.

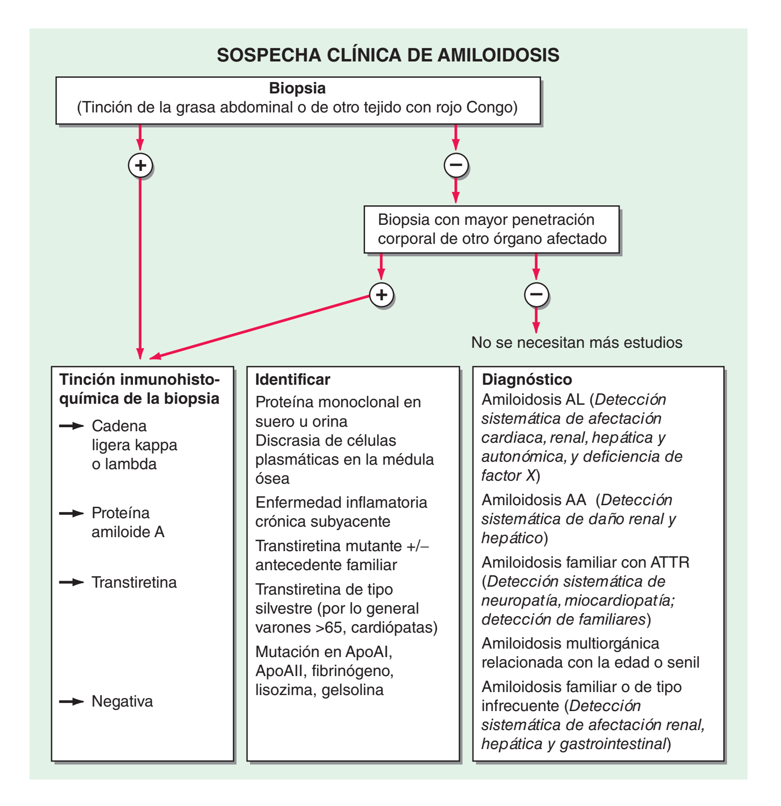


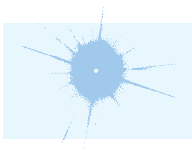
FIGURA 167-1 Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis y la determinación del tipo: sospecha clínica: nefropatía inexplicable, miocardiopatía, neuropatía, enteropatía, artropatía y macroglosia. ApoAI, apolipoproteína AI, ApoAII, apolipoproteína AII.

PRONÓSTICO

El resultado es variable y depende del tipo de amiloidosis y del órgano afectado. El promedio de supervivencia de la amiloidosis AL sin tratamiento es de uno a dos años; la afección cardiaca es la principal causa de muerte con una mediana de supervivencia de seis meses sin tratamiento.

TRATAMIENTO AMILOIDOSIS

Para la AL, los tratamientos actuales se dirigen a las células plasmáticas clonales de la médula ósea utilizando métodos similares a los empleados para mieloma múltiple. La administración de dosis elevadas de melfalán IV, seguido de trasplante de células madre autólogas produce respuestas hematológicas completas en casi 40% de los casos, pero sólo 50% de los individuos son elegibles para dichas modalidades terapéuticas y la mortalidad en el periodo cercano al trasplante es más elevada que para otras enfermedades hematológicas por la alteración de la función de los órganos. El tratamiento de AA se dirige a controlar la enfermedad inflamatoria subyacente. El tratamiento estándar consiste en colquicina (1.2 a 1.8 mg/día) para los casos de FMF, pero no ha sido de utilidad para AA de otras causas. Los inhibidores de TNF y los antagonistas de la interleucina-1 pueden ser eficaces en los síndromes relacionados con incremento de las concentraciones de citocinas. Se encuentra en estudio el eprodisato, que se cree altera la formación de fibrillas. En algunas de las formas de AF es importante la asesoría genética, y el trasplante hepático es una forma de tratamiento satisfactorio.



Para una revisión más detallada, véase Seldin DC, Berk JL: Amiloidosis, cap. 137, p. 719, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

168 Trastornos de la hipófisis anterior y el hipotálamo

A la hipófisis anterior o adenohipófisis se le denomina con frecuencia "glándula maestra" porque, junto con el hipotálamo, coordina las funciones reguladoras complejas de otras múltiples glándulas (fig. 168-1). La adenohipófisis produce seis hormonas principales: 1) prolactina (PRL); 2) hormona del crecimiento (GH); 3) hormona adrenocorticotropina (ACTH); 4) hormona luteinizante (LH); 5) hormona foliculoestimulante (FSH), y 6) hormona estimulante de la tiroides (TSH). Las hormonas hipofisarias son secretadas de una manera pulsátil por lo que reflejan la estimulación intermitente que realizan los factores de liberación hipotalámica específicos. Cada una de estas hormonas hipofisarias desencadena respuestas específicas en las glándulas destinatarias periféricas. Los productos hormonales de estas glándulas periféricas, a su vez, ejercen un control retroactivo al nivel del hipotálamo y la hipófisis para modular la función hipofisaria. Los trastornos de la hipófisis comprenden neoplasias u otras lesiones (granulomas o hemorragia) que originan efectos expansivos y síndromes clínicos a consecuencia del exceso o la deficiencia de una o más hormonas hipofisarias.

TUMORES HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios son tumores monoclonales benignos que se originan en uno de los cinco tipos de células de la hipófisis anterior y pueden ocasionar efectos clínicos por una producción excesiva de una hormona hipofisaria o por los efectos de compresión o destrucción sobre las estructuras contiguas, incluidos el hipotálamo, la hipófisis, el quiasma óptico y el seno cavernoso. Alrededor de un tercio de todos los adenomas no son funcionales en términos clínicos y no producen un síndrome claro de hipersecreción clínica. Entre las neoplasias con función hormonal, los tumores que secretan prolactina son más frecuentes (casi 50%) y tienen una mayor prevalencia en las mujeres que en los varones. Los tumores secretores de GH y ACTH componen, cada uno, cerca de 10 a 15% de los tumores hipofisarios funcionantes. Los adenomas se clasifican como microadenomas (≥10 mm) o macroadenomas (≥10 mm). Los adenomas hipofisarios (en especial los tumores productores de GH y PRL) pueden ser parte de un síndrome genético familiar como el MEN 1, el síndrome de Carney o el síndrome de la proteína inhibidora mutante del receptor de aril hidrocarburos (AIP). Otras entidades que se manifiestan como tumoraciones sillares son los craneofaringiomas, los quistes de la hendidura de Rathke, los cordomas de la silla, los meningiomas, las metástasis hipofisarias, los gliomas y la enfermedad granulomatosa (p. ej. histiocitosis X y sarcoidosis).

Manifestaciones clínicas

Algunos de los síntomas por los efectos expansivos son: cefalea; ceguera por la compresión del quiasma óptico en la parte superior (por lo general una hemianopsia bitemporal), y diplopía, ptosis, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad facial por la compresión del par craneal en la parte lateral. La compresión del tallo de la hipófisis por el tumor también puede ocasionar hiperprolactinemia leve. Asimismo, pueden aparecer síntomas de hipopituitarismo o de secreción excesiva de hormonas (véase adelante).

La apoplejía hipofisaria, que típicamente es el resultado de una hemorragia en un adenoma preexistente o en el posparto como el síndrome de Sheehan, es una urgencia endocrina que suele caracterizarse por manifestaciones clínicas que comprenden cefalea intensa, cambios visuales bilaterales, oftalmoplejía y, en casos graves, colapso cardiovascular y pérdida del conocimiento. A veces ocasiona hipotensión, hipoglucemia grave, hemorragia del SNC y muerte. Por lo general los pacientes sin ceguera y sin alteraciones del nivel de conciencia pueden observarse y tratarse en

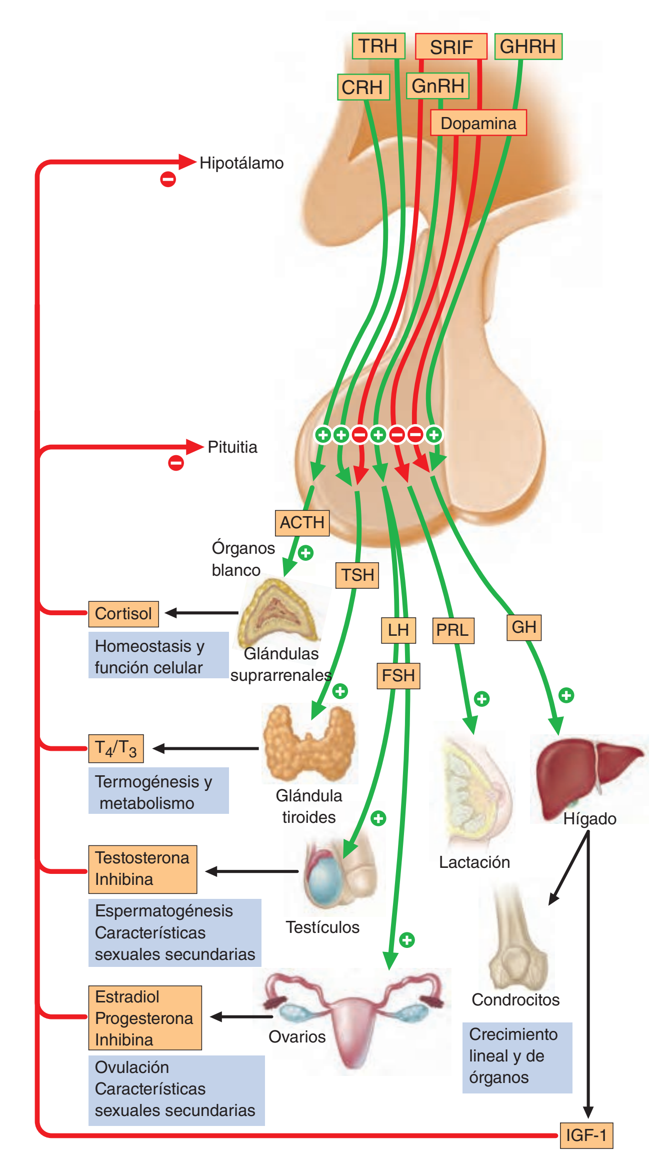


FIGURA 168-1 Diagrama de los ejes hipofisarios. Las hormonas hipotalámicas regulan las hormonas tróficas de la hipófisis anterior que, a su vez, determinan la secreción de la glándula blanco. Las hormonas periféricas generan una retroalimentación para regular las hormonas hipotalámicas e hipofisarias. ACTH, hormona adrenocorticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; SRIF, somatostatina, factor inhibidor de la liberación de somatotropina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

forma conservadora con glucocorticoides a dosis altas; se considera la descompresión quirúrgica cuando aparecen síntomas o signos neurológicos o visuales.

Diagnóstico

La MRI en los planos sagital y coronal ponderadas en T1 con cortes hipofisarios específicos deben obtenerse antes y después de la administración de gadolinio. En los pacientes con lesiones cercanas al quiasma óptico se realiza la valoración del campo visual mediante campimetría. En la apoplejía hipofisaria, la CT o la MRI de la hipófisis pueden revelar signos de hemorragia sillar, con desviación del tallo hipofisario y compresión del tejido hipofisario.

TRATAMIENTO TUMORES DE LA HIPÓFISIS

La operación de la hipófisis está indicada en las lesiones expansivas que comprimen estructuras contiguas o bien para corregir la hipersecreción hormonal, excepto en el caso del prolactinoma, en donde el tratamiento médico por lo general es eficaz (véase adelante). La resección transesfenoidal, más que transfrontal, es el acceso quirúrgico conveniente en gran parte de los casos. La meta es la resección selectiva de la lesión hipofisaria expansiva sin lesionar el tejido hipofisario normal, para reducir la probabilidad de hipopituitarismo. En el posoperatorio puede ocurrir de forma transitoria o permanente diabetes insípida, hipopituitarismo, rinorrea de líquido cefalorraquídeo (LCR), ceguera y parálisis del nervio oculomotor. La invasión tumoral fuera de la silla raras veces es susceptible de curación quirúrgica, pero los procedimientos para reducir la masa tumoral pueden aliviar los efectos de compresión y disminuir la hipersecreción hormonal. Se puede utilizar la radiación como complemento al tratamiento quirúrgico, pero la eficacia es tardía y más de 50% de los pacientes sufre deficiencias hormonales al cabo de 10 años, por lo general a consecuencia de la lesión hipotalámica. Los tumores secretores de GH y TSH también son susceptibles de tratamiento médico; la terapia médica es el tratamiento inicial de elección en los tumores secretores de PRL.

SÍNDROMES DE HIPERSECRECIÓN HORMONAL HIPOFISARIA

HIPERPROLACTINEMIA

La prolactina es peculiar entre las hormonas de la hipófisis porque su mecanismo de control central predominante es inhibitorio, lo que refleja la supresión de la liberación de prolactina mediada por la dopamina. La prolactina desencadena y mantiene la lactancia y disminuye la función y el impulso reproductores (por medio de la supresión de la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH], las gonadotropinas y la esteroidogénesis gonadal).

Etiología

El incremento fisiológico de la prolactina ocurre en el embarazo y la lactancia. Por lo demás, los adenomas hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas) son la causa más frecuente de concentraciones de prolactina >100 μg/L. La hiperprolactinemia menos acentuada suele deberse a medicamentos (risperidona, clorpromazina, perfenazina, haloperidol, metoclopramida, opiáceos, antagonistas de los receptores H_2, amitriptilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [SSRI], verapamilo y estrógenos), lesión del tallo hipofisario (tumores, hipofisitis linfocítica, granulomas, traumatismo o radiación), hipotiroidismo primario o insuficiencia renal. La estimulación de los pezones también ocasiona incrementos agudos de la prolactina.

Manifestaciones clínicas

En las mujeres, los datos distintivos de la hiperprolactinemia son amenorrea, galactorrea y esterilidad. En los varones, los síntomas más habituales son los relacionados con el hipogonadismo (cap. 174) o los efectos de expansión de la tumoración; la galactorrea es infrecuente.

Diagnóstico

Es necesario determinar las concentraciones de prolactina en ayuno, por la mañana; cuando es alta la sospecha clínica, a veces es necesario cuantificar las concentraciones en distintas ocasiones. Si

existe hiperprolactinemia deben descartarse las causas no neoplásicas (p. ej., prueba del embarazo, hipotiroidismo, fármacos).

TRATAMIENTO HIPERPROLACTINEMIA

Si el paciente recibe un tratamiento que produce hiperprolactinemia, éste debe interrumpirse si es posible. Se lleva a cabo un estudio de MRI de la hipófisis si se desconoce la causa fundamental del incremento de la prolactina. La resección de las lesiones expansivas en el hipotálamo o en la silla turca puede eliminar la hiperprolactinemia secundaria a la compresión del tallo. El tratamiento farmacológico con un agonista de la dopamina está indicado en los microprolactinomas para el control de la galactorrea sintomática, el restablecimiento de la función gonadal o cuando la paciente desea embarazarse. Por el contrario, puede ser conveniente la sustitución estrogénica si no se desea la fecundidad, pero el tamaño tumoral debe vigilarse cuidadosamente. El tratamiento de los macroprolactinomas con agonistas de la dopamina por lo general origina involución del adenoma y disminución de las concentraciones de prolactina. La cabergolina (dosis inicial de 0.5 mg a la semana, dosis habitual 0.5 a 1 mg dos veces a la semana) y bromocriptina (dosis inicial de 0.625 a 1.25 mg al acostarse, dosis habitual 2.5 por vía oral tres veces al día) son los dos agonistas de la dopamina que se administran con más frecuencia. La cabergolina es el fármaco más eficaz y mejor tolerado. Estos medicamentos al principio deben tomarse al acostarse con los alimentos, después se incrementa en forma gradual la dosis, para disminuir los efectos secundarios de náusea e hipotensión postural. Otros efectos secundarios son estreñimiento, congestión nasal, sequedad de la boca, pesadillas, insomnio o vértigo; la disminución de la dosis suele aliviar estos síntomas. Los agonistas de la dopamina también desencadenan o agravan trastornos psiquiátricos subyacentes. Es prudente realizar ecocardiografía cardiaca antes de iniciar el tratamiento con cabergolina por la preocupación de su asociación con valvulopatía. En pacientes con microadenomas tratados exitosamente (PRL normal, involución total de los tumores), el tratamiento puede retirarse después de 2 años, con vigilancia cuidadosa para descartar la recurrencia tumoral. La remisión espontánea de los microadenomas, tal vez a causa del infarto, se presenta en algunos pacientes. La reducción quirúrgica de la masa tumoral puede ser necesaria para macroprolactinomas que no responden al tratamiento farmacológico.

Las mujeres con microprolactinomas que quedan embarazadas deben suspender el tratamiento dopaminérgico, ya que el riesgo de que el tumor crezca en grado significativo durante el embarazo es bajo. En pacientes con macroprolactinomas se realizan pruebas campimétricas cada trimestre. Se realizará un estudio de MRI de la hipófisis si aparece cefalea intensa o defectos visuales.

ACROMEGALIA

Etiología

La hipersecreción de GH se debe sobre todo a los adenomas de los somatotropos hipofisarios, la mayoría esporádicos, pero también en conjunto con MEN 1, el síndrome de Carney, el síndrome de McCune-Albright y las mutaciones familiares de AIP. Las causas extrahipofisarias de la acromegalia (producción ectópica de hormona liberadora de hormona del crecimiento [GHRH]) son muy poco comunes.

Manifestaciones clínicas

El pico de incidencia de la acromegalia es a la edad de 40 a 45 años. En los niños, la hipersecreción de hormona del crecimiento antes del cierre de las epífisis de los huesos largos ocasiona gigantismo. La presentación de acromegalia en los adultos por lo general es indolora y el diagnóstico se retrasa típicamente hasta una década. Los pacientes pueden observar un cambio en las facciones, ensanchamiento de los espacios interdentales, voz grave, ronquidos, aumento de la talla del calzado o de los guantes, anillos apretados, hiperhidrosis, piel oleosa, artropatía y síndrome del túnel del carpo. En la exploración física pueden observarse protuberancia frontal, crecimiento mandibular con prognatismo, macroglosia, crecimiento de la tiroides, papilomas cutáneos, engrosamiento de los talones e hipertensión. Entre los trastornos clínicos asociados figuran miocardiopatía, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, apnea del sueño, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, pólipos colónicos y cáncer de colon. La mortalidad general se incrementa en casi tres veces.

Diagnóstico

Las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-I) son una medida de detección útil, y su incremento señala una posible acromegalia. Dada la secreción pulsátil de la GH, no es de utilidad para la detección realizar una sola determinación aleatoria de su concentración. El diagnóstico de acromegalia se confirma cuando se demuestra la imposibilidad de suprimir la GH a <0.4 μg/L al cabo de 1 a 2 h después de una carga de glucosa oral de 75 g. La MRI de la hipófisis por lo general muestra un macroadenoma.

TRATAMIENTO ACROMEGALIA

La modalidad de tratamiento primario para la acromegalia es la cirugía transesfenoidal. Las concentraciones de GH no se normalizan sólo con el tratamiento quirúrgico en muchos pacientes con macroadenomas; en estos casos, los análogos de la somatostatina constituyen un tratamiento médico complementario que suprime la secreción de GH, con un efecto moderado o nulo sobre el tamaño del tumor. Se administra octreótido (50 μg por vía subcutánea tres veces al día) como tratamiento inicial para determinar la respuesta. Una vez que se establece una respuesta positiva y la tolerancia a los efectos secundarios (náusea, malestar abdominal, diarrea y flatulencia) se puede cambiar a formulaciones de acción prolongada (octreótido LAR de 20 a 30 mg IM cada dos a cuatro semanas o lanreotido autogel de 90 a 120 mg una vez al mes). Los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina) se pueden utilizar como tratamiento adyuvante pero por lo general no son muy efectivos. Se puede añadir el antagonista del receptor de GH pegvisomant (10 a 30 mg subcutáneos al día) en pacientes que no responden a los análogos de la somatostatina. El pegvisomant es muy eficaz en disminuir las concentraciones de IGF-I, pero no en disminuir las concentraciones de GH o el tamaño tumoral. A veces también se necesita radioterapia de la hipófisis como tratamiento complementario, pero tiene un inicio terapéutico lento y conlleva una alta tasa de hipopituitarismo tardío.

ENFERMEDAD DE CUSHING (CAP. 171)

ADENOMAS NO FUNCIONALES Y PRODUCTORES DE GONADOTROPINA

Estos tumores son el tipo más común de neoplasias hipofisarias y por lo general se presentan con síntomas de una o más deficiencias hormonales o efecto de masa. Suelen producir pequeñas cantidades de gonadotropinas intactas (por lo general FSH), así como subunidades-α no combinadas y subunidades LHβ y FSHβ. El tratamiento quirúrgico está indicado en los casos con efecto de masa o el hipopituitarismo; los adenomas pequeños asintomáticos pueden vigilarse con MRI periódica y campimetrías. El diagnóstico se basa en el análisis inmunohistoquímico del tejido tumoral resecado. El tratamiento médico por lo general es ineficaz para conseguir la involución de estos tumores.

ADENOMAS SECRETORES DE TSH

Los adenomas productores de hormona estimulante de la tiroides son poco comunes, pero cuando se presentan suelen ser de gran tamaño e invaden los tejidos locales. Los pacientes manifiestan bocio e hipertiroidismo o efectos expansivos en la silla turca, o los tres problemas a la vez. El diagnóstico se basa en las cifras altas de T_4 libre en suero, en el contexto de una secreción normal inapropiada o elevada de TSH y datos de adenoma de la hipófisis en la MRI. El tratamiento quirúrgico es necesario y por lo general se complementa con un análogo de la somatostatina para tratar el tumor residual. El tratamiento con análogos de somatostatina ocasiona la normalización de la TSH y el eutiroidismo en la mayoría de los casos, así como la involución del tumor en 50 a 75% de los pacientes. De ser necesario, la ablación de la glándula tiroides o los fármacos antitiroideos se pueden utilizar para disminuir las concentraciones de hormona tiroidea.

HIPOPITUITARISMO

Etiología

Diversos trastornos ocasionan deficiencias de una o más hormonas de la hipófisis. Estos trastornos pueden ser genéticos, congénitos, traumáticos (procedimientos quirúrgicos en la hipófisis, radiote-

rapia craneal y lesiones craneoencefálicas), neoplásicos (adenoma hipofisario de gran tamaño, tumoración parasillar, craneofaringioma, metástasis y meningiomas), infiltrativos (hemocromatosis, hipofisitis linfocítica, sarcoidosis o histiocitosis X), vasculares (apoplejía hipofisaria, necrosis posparto y drepanocitosis) o infecciosos (tuberculosis, micosis y enfermedades parasitarias).

La causa más común de hipopituitarismo es de origen neoplásico (destrucción macroadenomatosa o luego de hipofisectomía o de radioterapia). El déficit de las hormonas hipofisarias debida a compresión, destrucción o radioterapia, por lo general, sigue un patrón secuencial: GH>FSH>LH>TSH>ACTH. Las causas genéticas de hipopituitarismo pueden afectar a varias hormonas (p. ej., displasia hipofisaria, mutaciones en PROP-1 y PIT-1) o estar restringidas a hormonas o ejes hipofisarios únicos (p. ej., deficiencia aislada de GH, síndrome de Kallman, deficiencia aislada de ACTH). El hipopituitarismo posterior a la radiación craneal, pueden aparecer cinco a 15 años después. Diversos grados de deficiencias hormonales parcial a completa se presentan durante la evolución de la destrucción hipofisaria.

Manifestaciones clínicas

Cada deficiencia hormonal se acompaña de datos específicos:

- *GH*: trastornos del crecimiento en los niños; aumento de la grasa intraabdominal, disminución de la masa corporal magra, hiperlipidemia, disminución de la densidad mineral ósea, disminución de la vitalidad y aislamiento social en los adultos.
- *FSH/LH*: trastornos menstruales y esterilidad en las mujeres (cap.175); hipogonadismo en los varones (cap. 174).
- *ACTH*: manifestaciones de hipocortisolismo (cap. 171) sin deficiencia de mineralocorticoides.
- *TSH*: retraso del crecimiento en los niños, características de hipotiroidismo en los niños y los adultos (cap. 170).
- *PRL*: fracaso en la lactancia durante el puerperio.

Diagnóstico

El diagnóstico bioquímico de la insuficiencia hipofisaria se establece al demostrar concentraciones bajas o inapropiadamente normales de hormonas hipofisarias en el contexto de bajas concentraciones de las hormonas cuya secreción estimulan. Las pruebas iniciales consisten en la determinación, a las 8:00 a.m., de las concentraciones de cortisol, TSH y T_4 libre, IGF-I, testosterona en los varones, valoración de los ciclos menstruales en las mujeres y concentraciones de prolactina. A veces se requieren pruebas de estimulación para el diagnóstico definitivo de deficiencia de GH y ACTH. El diagnóstico de deficiencia de GH en el adulto se establece cuando se demuestra una respuesta por debajo de lo normal de GH a una prueba de estimulación estándar (prueba de tolerancia a la insulina, L-arginina + GHRH). La deficiencia aguda de ACTH puede diagnosticarse por una respuesta por debajo de lo normal en una prueba de tolerancia a la insulina, una prueba de metirapona o una prueba de estimulación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Las pruebas estándar de estimulación de ACTH (cosintropina o corticotropina sintética) pueden ser normales en la deficiencia aguda de ACTH; en el caso de una atrofia suprarrenal, la respuesta del cortisol a la corticotropina sintética está mitigada.

TRATAMIENTO HIPOPITUITARISMO

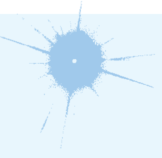
La sustitución hormonal debe tener como finalidad mimetizar la producción fisiológica de hormonas. En el cuadro 168-1 se muestran los esquemas de dosis eficaces. Las dosis deben de individualizarse, en particular para GH, glucocorticoides y L-tiroxina. El tratamiento con GH, sobre todo cuando es excesivo, puede asociarse a retención de líquidos, dolor articular y síndrome del túnel del carpo. La sustitución de glucocorticoides siempre debe preceder al tratamiento con levotiroxina para no desencadenar una crisis suprarrenal. Los pacientes que necesitan sustitución de glucocorticoides deben usar una pulsera de alerta médica y recibir la indicación de tomar dosis adicionales durante sucesos estresantes como enfermedades agudas, procedimientos dentales, traumatismos y hospitalización aguda.

CUADRO 168-1 Tratamiento de sustitución hormonal para el hipopituitarismo en el adulto[a]

Deficiencia de hormona trófica	Sustitución hormonal
ACTH	Hidrocortisona (10-20 mg a.m.; 5-10 mg p.m.)
	Acetato de cortisona (25 mg a.m., 12.5 mg p.m.)
	Prednisona (5 mg a.m.)
TSH	L-tiroxina (0.075-0.15 mg al día)
FSH/LH	Varones
	Enantato de testosterona (200 mg IM cada 2 semanas)
	Gel de testosterona (5-10 g/día aplicado a la piel)
	Mujeres
	Estrógeno conjugado (0.625-1.25 mg cada 24 h por 25 días)
	Parche cutáneo de estradiol (0.025-0.1 mg, cada semana)
	Progesterona (5-10 mg cada 24 h) en los días 16 a 25
	Para la fecundidad: gonadotropinas menopáusicas o biosintéticas y gonadotropina coriónica humana
GH	Adultos: somatotropina (0.1-1.25 mg SC cada 24 h)
	Niños: somatotropina [0.02-0.05 (mg/kg por día)]
Vasopresina	Desmopresina intranasal (5-20 μg dos veces al día)
	Oral 300-600 μg cada 24 h

[a] Todas las dosis deben ajustarse a cada paciente en particular y revalorarse durante situaciones de estrés, cirugía o embarazo. Las necesidades de fecundidad de varones y mujeres deben abordarse tal como se describe en los capítulos 174 y 175.

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotropina; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de la tiroides.



Para una revisión más detallada, véase Melmed S, Jameson JL: Hipófisis anterior: fisiología de las hormonas hipofisarias, cap. 401e; Hipopituitarismo, cap. 402, p. 2255; Síndromes tumorales de la hipófisis anterior, cap. 403, p. 2261, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

169 Diabetes insípida y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

La neurohipófisis, o glándula hipofisaria posterior, produce dos hormonas: 1) arginina-vasopresina (AVP), también conocida como hormona antidiurética (ADH) y 2) oxitocina. La acción de la AVP sobre los túbulos renales provoca retención de agua, lo que concentra la orina. La oxitocina estimula la emisión de leche después del parto en respuesta a la succión. Los síndromes clínicos pueden deberse a deficiencia o exceso de AVP.

DIABETES INSÍPIDA

Etiología

La diabetes insípida (DI) se debe a alteraciones en la producción de AVP por el hipotálamo o a la acción de la AVP en el riñón. La deficiencia de AVP se caracteriza por la producción de una gran cantidad de orina diluida. En la *DI central* se libera insuficiente AVP en respuesta a los estímulos fisiológicos. Algunas de las causas son adquiridas (traumatismo craneoencefálico, trastornos neoplásicos o inflamatorios que afectan el hipotálamo o la neurohipófisis), congénitos y trastornos genéticos, pero casi la mitad de los casos son idiopáticos. En la *DI gestacional*, un aumento en el metabolismo de la hormona antidiurética plasmática por una aminopeptidasa (vasopresinasa) producida por la placenta origina una deficiencia relativa de AVP durante el embarazo. La *polidipsia primaria* produce insuficiencias secundarias de AVP por la inhibición fisiológica de la secreción de AVP por el consumo excesivo de líquido. La *DI nefrógena* es ocasionada por la resistencia de AVP en el riñón; puede ser genética o adquirida por la exposición a fármacos (litio, demeclociclina o anfotericina B), trastornos metabólicos (hipercalcemia o hipopotasemia) o lesión renal.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas comprenden poliuria, sed excesiva y polidipsia, con una diuresis >50 mL/kg/día en 24 h y una osmolalidad urinaria menor que la del suero (<300 mosmol/kg; densidad específica <1.010). La DI puede ser parcial o completa; en el último caso la orina se encuentra diluida al máximo (<100 mosmol/kg) y el flujo urinario diario puede alcanzar 10 a 20 L. Los signos clínicos o de laboratorio de deshidratación, como la hipernatremia, se presentan sólo cuando el paciente tiene también un defecto en la sed (lo cual no es infrecuente en pacientes con enfermedad del SNC) o no tiene acceso al agua. En el **capítulo 1** se describen otras causas de la hipernatremia.

Diagnóstico

La DI debe distinguirse de otras causas de poliuria (**cap. 46**). A menos que la orina no esté adecuadamente diluida en el contexto de una hiperosmolalidad sérica, se utiliza una prueba de privación de líquido para establecer el diagnóstico de diabetes insípida. Esta prueba se inicia por la mañana; se tiene cuidado de evitar la deshidratación. Cada hora se determina el peso corporal, la osmolalidad plasmática, la concentración de sodio y el volumen y la osmolalidad de la orina. La prueba debe suspenderse cuando el peso corporal disminuye en 5% o la osmolalidad plasmática/sodio supere el límite superior normal. Si la osmolalidad de la orina es <300 mosmol/kg con hiperosmolalidad sérica, se administra desmopresina (0.03 μg/kg por vía subcutánea) y se vuelve a determinar la osmolalidad urinaria 1 a 2 h después. Un incremento >50% indica diabetes insípida grave de origen hipofisario, en tanto que una respuesta menor o nula sugiere diabetes insípida de origen nefrógeno. Puede ser útil la medición de las concentraciones de AVP antes y después de la privación de líquido para diagnosticar la diabetes insípida parcial. En ocasiones, es necesaria la infusión de solución salina hipertónica cuando la privación de líquido no alcanza el grado necesario de deshidratación hipertónica, pero ésta debe administrarse con cuidado.

TRATAMIENTO DIABETES INSÍPIDA

La DI hipofisaria puede tratarse con desmopresina (DDAVP) por vía subcutánea (1 a 2 μg una o dos veces al día), mediante atomización nasal (10 a 20 μg dos o tres veces al día) o por VO (100 a 400 μg dos o tres veces al día) y se recomienda al paciente que beba líquidos. Los síntomas de la DI nefrógena pueden mitigarse mediante el tratamiento con un diurético tiazídico, con amilorida o ambos, en combinación con una alimentación con poco contenido de sodio o con inhibidores de la síntesis de prostaglandina (p. ej., indometacina).

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Etiología

La producción excesiva o inapropiada de hormona antidiurética predispone a la hiponatremia y refleja retención de agua. En el capítulo 1 se describe la valoración de la hiponatremia. Las causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) incluyen neoplasias, infecciones pulmonares, trastornos del SNC y fármacos (cuadro 169-1).

Manifestaciones clínicas

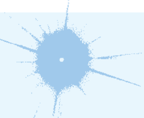
Si sobreviene hiponatremia en forma gradual puede ser asintomática hasta que alcanza un estado grave. Sin embargo, cuando se manifiesta de manera aguda, los síntomas de intoxicación hídrica pueden consistir en cefalea leve, confusión, anorexia, náusea, vómito, estado de coma y convulsiones. Los datos de laboratorio comprenden cifras bajas de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), creatinina, ácido úrico y albúmina; Na sérico <130 meq/L y osmolalidad plasmática <270 mosmol/kg; la orina no se encuentra diluida al máximo y con frecuencia es hipertónica con respecto al plasma y el Na^+ urinario por lo general es >20 mmol/L.

CUADRO 169-1 Causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)

Neoplasias	Neurológicas
Carcinomas	Síndrome de Guillain-Barré
Pulmón	Esclerosis múltiple
Duodeno	Delirium tremens
Páncreas	Esclerosis lateral amiotrófica
Ovario	Hidrocefalia
Vejiga y uréter	Psicosis
Otras neoplasias	Neuropatía periférica
Timoma	Malformaciones congénitas
Mesotelioma	Agenesia del cuerpo calloso
Adenoma bronquial	Labio y paladar hendidos
Carcinoide	Otros defectos de la línea media
Gangliocitoma	Metabólicos
Sarcoma de Ewing	Porfiria intermitente aguda
Traumatismo craneoencefálico	Pulmonar
Infecciones	Asma
Neumonía, bacteriana o vírica	Neumotórax
Absceso, pulmonar o cerebral	Respiración con presión positiva
Cavitación (aspergilosis)	Fármacos
Tuberculosis, pulmonar o cerebral	Vasopresina o DDAVP
Meningitis, bacteriana o vírica	Clorpropamida
Encefalitis	Oxitocina en dosis altas
Sida	Vincristina
Vasculares	Carbamazepina
Obstrucciones vasculares cerebrales y hemorragia	Nicotina
Trombosis del seno cavernoso	Fenotiazinas
Genéticas	Ciclofosfamida
Recesiva ligada al cromosoma X	Antidepresivos tricíclicos
(gen del receptor V_2)	Inhibidores de la monoaminooxidasa
	Inhibidores de la recaptación de serotonina

TRATAMIENTO SIADH

Se restringe el consumo de líquidos a 500 mL menos que la diuresis. En los individuos con síntomas o signos graves, se puede administrar solución salina hipertónica (3%) a una tasa de ≤0.05 mL/kg de peso corporal IV por minuto, con determinaciones del sodio cada hora hasta que sus concentraciones aumenten en 12 meq/L o hasta 130 meq/L, lo que ocurra primero. Sin embargo, si la hiponatremia ha persistido por más de 24 a 48 h y se corrige con demasiada rapidez, la infusión de solución salina puede ocasionar mielinólisis protuberancial central, una complicación neurológica seria y potencialmente letal ocasionada por cambios en los líquidos osmóticos. Se encuentran disponibles antagonistas de vasopresina (conivaptan, vaptan), sin embargo, es limitada la experiencia con estos fármacos en el tratamiento del SIADH. El vaptan (tolvaptan) VO, un antagonista selectivo a V_2, aumenta la excreción urinaria al bloquear el efecto antidiurético de AVP. Este fármaco debe iniciarse en el hospital (típicamente 15 mg VO c/24 h) para valorar la respuesta clínica y evitar la diuresis excesiva. Otras opciones incluyen demeclociclina (150 a 300 mg VO tres o cuatro veces al día) o fludrocortisona (0.05 a 0.2 mg VO c/12 h). El efecto de la demeclociclina se manifiesta en siete a 14 días y se debe a la inducción de una forma reversible de DI nefrógena. El efecto de la fludrocortisona también requiere una a dos semanas y se debe en parte al aumento en la retención de sodio y probablemente a la inhibición de la sed; también aumenta la excreción urinaria de potasio, que pueda requerir sustitución mediante el ajuste de la dieta o el uso de suplementos, y puede inducir hipertensión.



Para una revisión más detallada, véase Robertson GL: Trastornos de la neurohipófisis. cap. 404, p. 2274, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

170 Trastornos de la glándula tiroides

Los trastornos de la glándula tiroides se deben sobre todo a procesos autoinmunitarios que estimulan la producción excesiva de hormonas tiroideas (*tirotoxicosis*) o que ocasionan destrucción glandular y producción deficiente de hormonas tiroideas (*hipotiroidismo*). Los *procesos neoplásicos* en la glándula tiroides pueden originar nódulos benignos o cáncer de la tiroides.

La producción tiroidea de las hormonas tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) es controlada por medio de un circuito de retroalimentación endocrina típico (fig. 168-1). Parte de la T_3 es secretada por la tiroides, pero la mayor parte es producida por la desyodación de la T_4 en los tejidos periféricos. Tanto la T_4 como la T_3 se unen a proteínas transportadoras [globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), transtiretina (se une solo a T_4) y albúmina] en la circulación. Se observan mayores concentraciones de T_4 total y T_3 con concentraciones libres normales en caso de un aumento de las proteínas transportadoras (embarazo, estrógenos, cirrosis, hepatitis y trastornos hereditarios). A la inversa, la disminución de las concentraciones totales de T_4 y T_3 con concentraciones libres normales se presenta en enfermedades multiorgánicas graves, hepatopatías crónicas y nefrosis.

HIPOTIROIDISMO

Etiología

La deficiencia de la producción de hormona tiroidea puede deberse a una insuficiencia tiroidea (hipotiroidismo primario) o, con menos frecuencia, a enfermedades de la hipófisis o del hipotála-

CUADRO 170-1 Causas de hipotiroidismo
Primarias
Hipotiroidismo autoinmunitario: tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis atrófica
Yatrógenas: tratamiento con ^{131}I, tiroidectomía subtotal o total, radiación externa del cuello por linfoma o cáncer
Fármacos: yodo excesivo (incluidos los medios de contraste que contienen yodo y la amiodarona), litio, fármacos antitiroideos, ácido *p*-aminosalicílico, interferón α y otras citocinas, aminoglutetimida y sunitinib
Hipotiroidismo congénito: glándula tiroides agenética o ectópica, dishormonogénesis y mutación de TSH-R
Deficiencia de yodo
Trastornos infiltrativos: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, esclerodermia, cistinosis y tiroiditis de Riedel
Sobreexpresión de la deiodinasa tipo 3 en hemangiomas infantiles
Transitorias
Tiroiditis asintomática, incluida la tiroiditis posparto
Tiroiditis subaguda
Privación del tratamiento con tiroxina en individuos con una tiroides intacta
Después del tratamiento con ^{131}I o tiroidectomía subtotal en la enfermedad de Graves
Secundarias
Hipopituitarismo: tumores, cirugía o radiación de la hipófisis, trastornos infiltrativos, síndrome de Sheehan, traumatismo y formas genéticas de deficiencias de hormonas hipofisarias combinadas
Deficiencia o inactividad aislada de TSH
Tratamiento con bexaroteno
Enfermedades hipotalámicas: tumores, traumatismo y trastornos infiltrativos e idiopáticos

Abreviaturas: TSH, hormona estimulante de la tiroides; TSH-R, receptor de TSH.

mo (hipotiroidismo secundario) (**cuadro 170-1**). El hipotiroidismo congénito se presenta en uno de 4 000 recién nacidos; la importancia de identificarlo y del tratamiento sin demora para el desarrollo del niño han llevado a implementar programas de detección neonatal. El hipotiroidismo transitorio puede presentarse en la tiroiditis asintomática o subaguda. El *hipotiroidismo subclínico* (o *leve*) es un estado que cursa con concentraciones normales de hormona tiroidea libre y de aumento leve de la TSH; pese a su nombre, algunos pacientes pueden tener síntomas leves. A medida que aumentan las concentraciones de TSH y descienden las de T_4 libre, los síntomas son más evidentes en el *hipotiroidismo clínico* (o *manifiesto*). En zonas de abastecimiento suficiente de yodo, las enfermedades autoinmunitarias y las causas yatrógenas son las etiologías más frecuentes de hipotiroidismo. La edad de mayor incidencia es cerca de los 60 años y la prevalencia aumenta con la edad.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de hipotiroidismo comprenden letargo, sequedad del pelo y la piel, intolerancia al frío, calvicie, dificultades para concentrarse, mala memoria, estreñimiento y aumento de peso leve con apetito deficiente, disnea, voz disfónica, calambres musculares y menorragia. Las manifestaciones fundamentales en el examen son bradicardia, hipertensión diastólica leve, prolongación de la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos y extremidades periféricas frías. El bocio puede palparse o la tiroides puede estar atrófica y no ser palpable. Puede presentarse síndrome del túnel del carpo. Es posible que ocurra cardiomegalia a consecuencia del derrame pericárdico. La presentación más extrema es un rostro sin brillo, inexpresivo, el pelo escaso, el abotagamiento periorbitario, la lengua grande y la piel pálida, pastosa y fría.

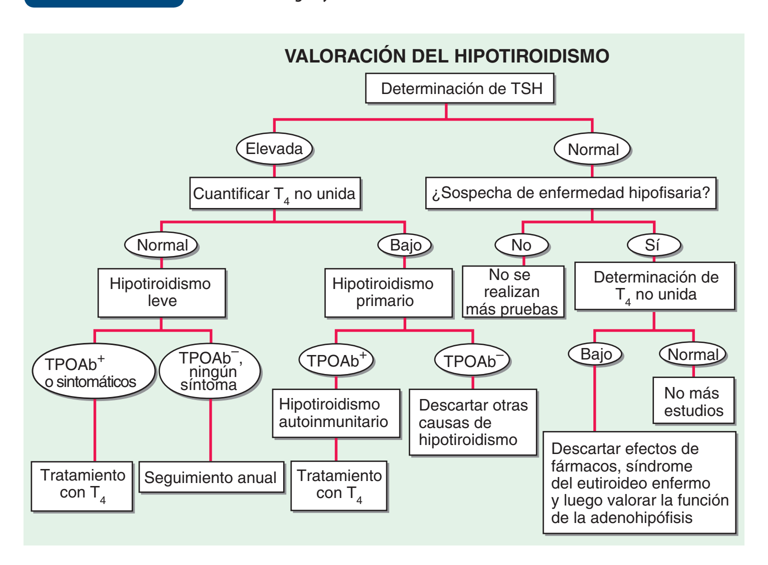


FIGURA 170-1 Valoración del hipotiroidismo. TPOAb+, anticuerpos contra peroxidasa tiroidea presentes; TPOAb−, anticuerpos contra peroxidasa tiroidea no presentes. TSH, hormona estimulante de la tiroides.

El estado puede avanzar hacia un trastorno hipotérmico y estuporoso (*coma mixedematoso*) acompañado de depresión respiratoria. Los factores que predisponen al coma mixedematoso son exposición al frío, traumatismo, infecciones y administración de narcóticos. En el hipotiroidismo leve, los hallazgos clásicos de hipotiroidismo manifiesto pueden no estar presentes, y el cuadro clínico puede caracterizarse por fatiga y síntomas mal definidos.

Diagnóstico

La disminución de la T_4 sérica se observa con frecuencia en todas las variantes del hipotiroidismo. Un incremento de la TSH es un marcador sensible de hipotiroidismo primario, pero no se identifica en el hipotiroidismo secundario. En la figura 170-1 se proporciona un resumen de los estudios que se realizan para determinar la existencia y la causa del hipotiroidismo. Los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO) están aumentados en >90% de los individuos con hipotiroidismo mediado por factores autoinmunitarios. En algunos casos se incrementan las concentraciones de colesterol, aumenta la fosfocinasa de creatina y surge anemia; en el electrocardiograma puede presentarse bradicardia, complejos QRS de baja amplitud y ondas T aplanadas o invertidas.

TRATAMIENTO HIPOTIROIDISMO

En los adultos <60 años de edad sin datos de cardiopatía se puede comenzar con 50 a 100 μg de levotiroxina (T_4) al día. En los ancianos o en los individuos con coronariopatía documentada, la dosis inicial de levotiroxina es 12.5 a 25 μg/día. La dosis debe ajustarse en incrementos de 12.5 a 25 μg cada seis a ocho semanas de acuerdo con las concentraciones de TSH, hasta que se alcance una concentración normal de esta última hormona. La dosis de sustitución diaria habitual es 1.6 μg/kg/día, pero debe individualizarse y guiarse por las determinaciones de TSH. En el hipotiroidismo *secundario*, las concentraciones de TSH no pueden ser utilizadas, y el tratamiento necesita ser guiado por cuantificaciones de T_4 libre. En las mujeres que reciben sustitución de levotiroxina deben verificarse las concentraciones de TSH en cuanto se diagnostique embarazo, ya que la dosis de sustitución suele aumentar entre 30 y 50% durante el embarazo.

Si no se reconoce ni se trata, el hipotiroidismo materno puede afectar de manera adversa el desarrollo neural del feto. El tratamiento del coma mixedematoso debe incluir levotiroxina (500 μg) en una sola carga IV seguida del tratamiento diario con levotiroxina (50 a 100 μg/día), además de hidrocortisona (50 mg cada 6 h) para la alteración de la reserva suprarrenal, apoyo ventilatorio, un cobertor espacial y tratamiento de los factores desencadenantes.

TIROTOXICOSIS

Etiología

Las causas del exceso de hormona tiroidea comprenden hipertiroidismo primario (enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico y yodo excesivo); destrucción de la tiroides (tiroiditis subaguda, tiroiditis asintomática, amiodarona y radioterapia); fuentes extratiroideas de hormona tiroidea (tirotoxicosis falsa, estruma ovárico y carcinoma folicular funcional), e hipertiroidismo secundario (adenoma hipofisario secretor de TSH, síndrome de resistencia a la hormona tiroidea, tumores secretores de gonadotropina coriónica humana [hCG] y tirotoxicosis gestacional). La enfermedad de Graves ocasionada por anticuerpos activadores del receptor de TSH, es la causa más común de tirotoxicosis y da cuenta de 60 a 80% de los casos. Su prevalencia en mujeres es 10 veces mayor que en varones; su mayor incidencia es a la edad de 20 a 50 años.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas consisten en nerviosismo, irritabilidad, intolerancia al calor, sudoración excesiva, palpitaciones, fatiga y debilidad, pérdida de peso con aumento del apetito, evacuaciones intestinales frecuentes y oligomenorrea. Los pacientes están ansiosos, agitados e inquietos. La piel está tibia y húmeda y las uñas de los dedos se separan del lecho ungueal (uñas de Plummer). En algunos casos hay retracción palpebral y asinergia oculopalpebral. Los datos cardiovasculares comprenden taquicardia, hipertensión sistólica, soplo sistólico y fibrilación auricular. También puede haber un temblor fino, hiperreflexia y debilidad muscular proximal. La tirotoxicosis crónica puede causar osteopenia. En la vejez, los signos clásicos de tirotoxicosis pueden no ser aparentes, y las principales manifestaciones son la pérdida de peso y el cansancio ("tirotoxicosis apática").

En la enfermedad de Graves, la tiroides suele tener un crecimiento difuso hasta dos a tres veces su tamaño normal y puede haber soplo o frémito. También se observa oftalmopatía infiltrativa (con grados variables de exoftalmos, edema periorbitario y oftalmoplejía) así como dermopatía (mixedema pretibial); éstas son manifestaciones extratiroideas del proceso autoinmunitario. En la tiroiditis subaguda, la tiroides está muy dolorosa con la palpación y ha aumentado de tamaño por lo que ocasiona dolor irradiado hacia la mandíbula o la oreja y en ocasiones se acompaña de fiebre y va precedida de una infección de las vías respiratorias superiores. A veces hay nódulos solitarios o múltiples en el adenoma tóxico o en el bocio multinodular tóxico.

La *crisis tirotóxica*, o tormenta tiroidea, es poco común, se presenta como una exacerbación potencialmente letal del hipertiroidismo y puede acompañarse de fiebre, delirio, convulsiones, arritmias, estado de coma, vómito, diarrea e ictericia.

Diagnóstico

En la figura 170-2 se resumen los estudios que se realizan para documentar la presentación y las causas de la tirotoxicosis. La TSH sérica es un indicador sensible de la tirotoxicosis causada por enfermedad de Graves, nódulos tiroideos autónomos, tiroiditis y tratamiento con levotiroxina exógena. Las alteraciones de laboratorio asociadas comprenden incremento de la bilirrubina, enzimas hepáticas y ferritina. Puede necesitarse la captación de radionúclido para distinguir las diversas causas: una absorción elevada en la enfermedad de Graves y en la enfermedad nodular frente a una captación baja en la destrucción tiroidea, el exceso de yodo y las fuentes extratiroideas de la hormona tiroidea. (**Nota:** El yodo radiactivo es el nucleido necesario para valorar la captura cuantitativa en la tiroides, mientras que el tecnecio es suficiente para propósitos de imagen.) La tasa de eritrosedimentación se incrementa en la tiroiditis subaguda.

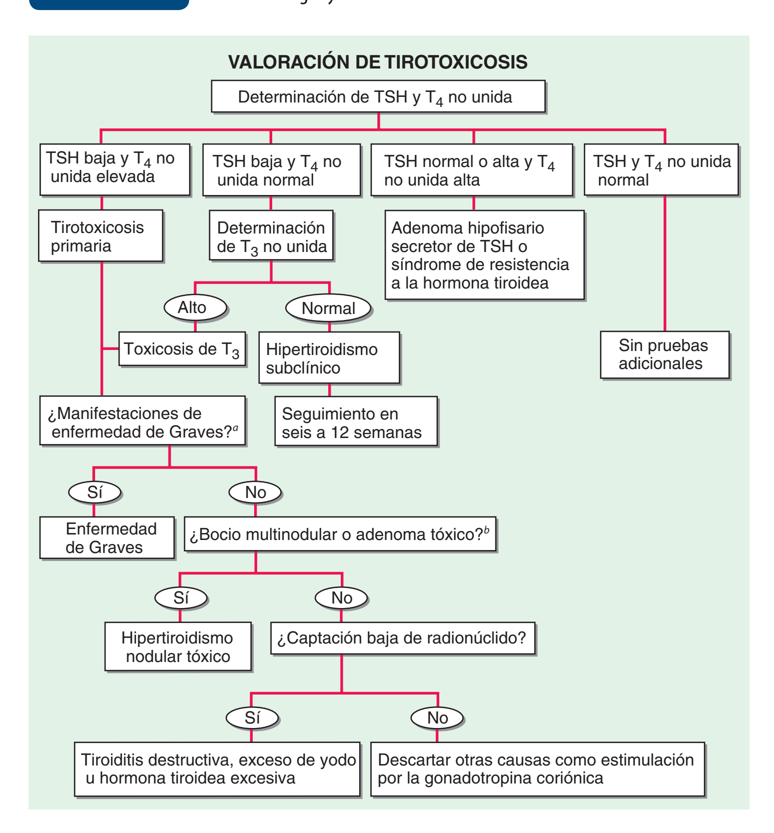


FIGURA 170-2 Valoración de la tirotoxicosis. [a]Bocio difuso, anticuerpos TPO positivos, oftalmopatía, dermopatía; [b]puede confirmarse mediante gammagrafía con radionúclidos. TSH, hormona estimulante de la tiroides.

TRATAMIENTO TIROTOXICOSIS

La enfermedad de Graves puede tratarse con fármacos antitiroideos o con yodo radiactivo; raras veces está indicada la tiroidectomía subtotal. Los principales fármacos antitiroideos son metimazol o carbimazol (10 a 20 mg dos a tres veces al día al principio, ajustados a 2.5 a 10 mg/día) y propiltiouracilo (100 a 200 mg cada 8 h al inicio, ajustados a 50 mg una o dos veces al día). En la mayoría de los pacientes se prefiere el uso de metimazol por su titulación de mayor facilidad. Las pruebas funcionales tiroideas deben verificarse tres a cuatro semanas después de iniciar el tratamiento y se realizan ajustes para mantener una concentración normal de T_4 libre. Debido al retraso en la recuperación de la TSH de la supresión, las concentraciones séricas de esta hormona no deben utilizarse para ajustar la dosis en los primeros meses. Los efectos secundarios comunes son exantema, urticaria, fiebre y artralgias (1 a 5% de los pacientes). Entre los efectos secundarios poco frecuentes pero importantes están hepatitis, un síndrome semejante al del lupus eritematoso y raramente agranulocitosis (<1%). A todos los pacientes se les dan instrucciones por escrito con relación a los síntomas de posible agranulocitosis (faringitis, fiebre y úlceras en la boca) y la necesidad de suspender el tratamiento mientras se realiza una biometría hemática para confirmar que no haya una agranulocitosis. En algunas ocasiones el propranolol (20 a 40 mg cada 6 h) o los β bloqueadores de acción más prolongada

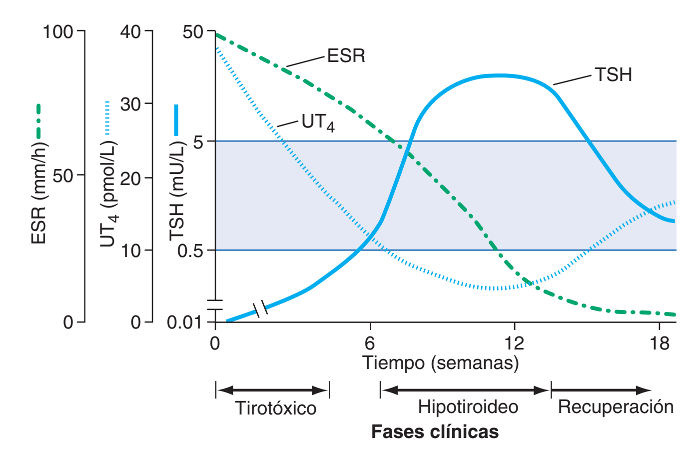


FIGURA 170-3 Evolución clínica de la tiroiditis subaguda. La liberación de hormonas tiroideas al principio se asocia a una fase tirotóxica y a supresión de las concentraciones de TSH. Luego sobreviene una fase hipotiroidea, con concentraciones de T_4 y TSH que al principio son bajas pero que aumentan de manera gradual. Durante la fase de recuperación, el aumento de las concentraciones de TSH en combinación con la resolución de la lesión folicular tiroidea origina la normalización del funcionamiento tiroideo, a menudo varios meses después del inicio de la enfermedad. ESR, velocidad de eritrosedimentación; UT_4, T_4 no unida.

como el atenolol (50 mg/día) ayudan a controlar los síntomas adrenérgicos hasta lograr el eutiroidismo.

La anticoagulación con warfarina debe considerarse en todos los individuos con fibrilación auricular. También se puede utilizar yodo radiactivo como tratamiento inicial o en enfermos que no experimentan remisión tras un ensayo con fármacos antitiroideos durante uno a dos años. Tiene que considerarse un tratamiento previo con fármacos antitiroideos en los ancianos y en las personas con problemas cardiacos; los fármacos antitiroideos se suspenden tres a cinco días antes de administrar el yodo radiactivo. El tratamiento con yodo radiactivo está contraindicado en el embarazo; más bien, los síntomas deben controlarse con la dosis eficaz más baja de propiltiouracilo (PTU). (El metimazol no se recomienda en el embarazo debido a los reportes de agenesia cutis fetal.) La sequedad corneal puede aliviarse con lágrimas artificiales y percutiendo los párpados cerrados durante el sueño. El exoftalmos progresivo con quemosis, oftalmoplejía o ceguera se trata con dosis altas de prednisona (40 a 80 mg/día) y se remite al paciente al oftalmólogo; puede ser necesaria la descompresión orbitaria.

En la tormenta tiroidea se administran por vía oral dosis altas de PTU (dosis de impregnación de 600 mg) VO, por sonda nasogástrica o por vía rectal, seguidas 1 h después de cinco gotas de solución saturada de yoduro de potasio (SSKI) cada 6 h. Se continuará el PTU (200 a 300 mg cada 6 h), además de propranolol (40 a 60 mg VO cada 4 h o 2 mg IV cada 4 h) y dexametasona (2 mg cada 6 h). Es necesario identificar y tratar cualquier causa desencadenante subyacente.

El yodo radiactivo es el tratamiento indicado en los nódulos tóxicos. La tiroiditis subaguda en su fase tóxica debe tratarse con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y β bloqueadores para controlar los síntomas, con seguimiento de las concentraciones de TSH y T_4 libre cada cuatro semanas. Los fármacos antitiroideos no son efectivos en la tiroiditis. En la figura 170-3 se resume la evolución clínica de la tiroiditis subaguda. En ocasiones es necesaria la sustitución transitoria de levotiroxina (50 a 100 μg/día) si está prolongada la fase hipotiroidea. La tiroiditis asintomática (o tiroiditis posparto si ocurre en los primeros tres a seis meses después del parto) debe tratarse con β bloqueadores durante la fase tirotóxica y con levotiroxina en la fase hipotiroidea; se suspenden después de seis a nueve meses para valorar la recuperación.

SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO

Cualquier enfermedad aguda grave puede alterar las concentraciones de hormona tiroidea en la circulación sanguínea o en la TSH, aun cuando no haya una enfermedad tiroidea subyacente. Por lo tanto, deben evitarse las pruebas sistemáticas de la función tiroidea en individuos con enfermedades agudas a menos que haya una gran sospecha de un trastorno tiroideo. La pauta más frecuente en el síndrome del eutiroideo enfermo es una disminución de las concentraciones de T_3 totales libres con concentraciones normales de TSH y T_4. Ésta se considera una respuesta adaptativa al estado catabólico. Los pacientes más graves también tienen un descenso en las concentraciones totales de T_4 con valores normales de la T_4 libre. Las concentraciones de TSH pueden fluctuar entre <0.1 a >20 mU/L, las que se normalizan después de la recuperación de la enfermedad. La patogenia de esta condición no se comprende por completo pero puede involucrar a la unión alterada de T_4 a TBG y los efectos de las elevadas concentraciones de glucocorticoides y citocinas. Si no hay antecedentes o datos clínicos de hipotiroidismo, no se administra la hormona tiroidea y se repiten las pruebas de función tiroidea tras la recuperación.

AMIODARONA

Es un antiarrítmico tipo III que presenta algunas similitudes estructurales con las hormonas tiroideas y un alto contenido de yodo. El tratamiento con amiodarona ocasiona una sobrecarga importante de yodo y se acompaña de: 1) supresión transitoria aguda del funcionamiento tiroideo; 2) hipotiroidismo, o 3) tirotoxicosis. Estos efectos se atribuyen parcialmente a la sobrecarga de yodo. El hipotiroidismo puede ocurrir en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente, con una incapacidad para escapar del efecto supresivo del exceso de yodo. Hay dos formas principales de tirotoxicosis provocadas por la amiodarona (AIT). La AIT de tipo 1 se asocia a una alteración tiroidea subyacente (enfermedad de Graves preclínica o bocio nodular). La síntesis de hormona tiroidea se vuelve excesiva a consecuencia de un aumento en la exposición al yodo. La AIT de tipo 2 se presenta en los pacientes sin alteraciones tiroideas intrínsecas y es el resultado de una tiroiditis destructiva. En ocasiones es difícil distinguir entre la AIT de tipo 1 y la de tipo 2 ya que la elevada carga de yodo interfiere con la gammagrafía tiroidea. De ser posible, se suspende el fármaco, aunque con frecuencia es difícil de lograrlo sin comprometer el tratamiento de la arritmia. La amiodarona tiene una semivida biológica larga y sus efectos persisten por semanas después de suspenderla. El tratamiento de la AIT tipo 1 consiste en la administración de medicamentos antitiroideos en dosis altas, pero la eficacia puede ser limitada. En la AIT de tipo 2 el ipodato de sodio (500 mg/día) o el tiropanoato de sodio (500 mg, 1 o 2 dosis al día) se pueden utilizar para disminuir rápidamente las concentraciones de hormonas tiroideas. El perclorato potásico (200 mg cada 6 h) se puede utilizar para depletar a la tiroides de yodo, pero su uso a largo plazo conlleva un riesgo de agranulocitosis. Los glucocorticoides en altas dosis son parcialmente efectivos. El litio se puede utilizar para bloquear la liberación de hormonas tiroideas. En algunos casos puede ser necesaria la tiroidectomía subaguda para controlar la tirotoxicosis.

BOCIO NO TÓXICO

El *bocio* es un crecimiento de la glándula tiroides (>20 a 25 g), que puede ser difuso o nodular. El bocio es más frecuente en las mujeres que en los varones. Los defectos en la biosíntesis, las deficiencias de yodo, las enfermedades autoinmunitarias, los bociógenos dietarios (repollo, mandioca) y las enfermedades nodulares pueden desencadenar bocio. A nivel mundial, la deficiencia de yodo es la causa más común de bocio. El bocio tóxico multinodular es común en poblaciones con o sin deficiencia de yodo, con una prevalencia de hasta 12%. La causa distinta a la deficiencia de yodo, por lo general no se conoce y puede ser multifactorial. Si se conserva el funcionamiento tiroideo, casi todos los bocios son asintomáticos. El bocio subesternal puede obstruir el estrecho torácico y debe valorarse con mediciones del flujo respiratorio y CT o MRI en los pacientes con signos o síntomas obstructivos (disfagia, compresión traqueal o plétora). Las pruebas de función tiroidea se realizan en todos los individuos con bocio para descartar tirotoxicosis o hipotiroidismo. La ecografía por lo general no está indicada en la valoración del bocio difuso, a menos que sea palpable un nódulo tiroideo con la exploración física.

La sustitución de yodo o de hormona tiroidea induce una regresión variable del bocio en la deficiencia de yodo. La sustitución con hormonas tiroideas raramente es eficaz en la involución significativa de un bocio no tóxico que no se debe a deficencia de yodo o a un defecto biosintético. El yodo radiactivo disminuye el tamaño del bocio en casi 50% en gran parte de los casos. El tratamiento quirúrgico raras veces está indicado en el bocio difuso, pero puede necesitarse para aliviar la compresión en los individuos con bocio multinodular no tóxico.

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO Y ADENOMA TÓXICO

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

Además de las manifestaciones del bocio, el cuadro clínico del bocio multinodular (MNG) tóxico comprende hipertiroidismo subclínico y tirotoxicosis leve. El paciente por lo general es anciano y puede presentar fibrilación auricular o palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblores o pérdida de peso. La exposición reciente al yodo, de medios de contraste o de otras fuentes, puede desencadenar o exacerbar la tirotoxicosis. Esto se evita con la administración previa de un fármaco antitiroideo. La concentración de TSH es baja. La T_4 se encuentra en valores normales o con un incremento mínimo; la T_3 a menudo aumenta en mayor grado que la T_4. La gammagrafía de la tiroides muestra una captación heterogénea con múltiples regiones de aumento o disminución en la captación. Quizá no se incremente la captación de yodo radiactivo en 24 h. Los nódulos fríos en un bocio multinodular deben valorarse de la misma manera que los nódulos solitarios (véase adelante). Los fármacos antitiroideos, a menudo en combinación con los β bloqueadores, normalizan la función tiroidea y mejoran las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis pero no logran la remisión. Debe pensarse en un ensayo con yodo radiactivo antes de someter a tratamiento quirúrgico a los pacientes, muchos de los cuales son ancianos. La tiroidectomía subtotal proporciona el tratamiento definitivo del bocio y de la tirotoxicosis. Los pacientes deben encontrarse eutiroideos con fármacos antitiroideos antes de la intervención quirúrgica.

ADENOMA TÓXICO

Un *adenoma tóxico* es un nódulo tiroideo solitario con función autónoma. La mayoría de los casos son ocasionados por mutaciones activadoras somáticas del receptor de TSH. La tirotoxicosis típicamente es leve. La gammagrafía tiroidea constituye un estudio diagnóstico definitivo al demostrar la captación focalizada en el nódulo hiperfuncional y la menor captación en el resto de la glándula, ya que está suprimida la actividad de la tiroides normal. La ablación con yodo radiactivo con dosis relativamente grandes (p. ej., 10 a 29.9 mCi de ^{131}I), suele ser el tratamiento indicado.

NEOPLASIAS DE LA TIROIDES

Etiología

Las neoplasias de la tiroides pueden ser benignas (adenomas) o malignas (carcinomas). Entre los carcinomas del epitelio folicular están el cáncer papilar, el folicular y el cáncer tiroideo anaplásico. La incidencia de cáncer tiroideo es de casi doce por 100 000 personas por año e incrementa con la edad. El cáncer tiroideo papilar es el tipo más frecuente de cáncer tiroideo (70 a 90%).

Tiende a ser multifocal y a producir invasión local. El cáncer tiroideo folicular es difícil de diagnosticar mediante la aspiración con aguja fina (FNA) porque la diferencia entre las neoplasias foliculares benignas y malignas se basa en gran parte en los datos de invasión a vasos, nervios o estructuras adyacentes. Tiende a diseminarse por vía hematógena, lo que ocasiona metástasis óseas, pulmonares y al sistema nervioso central (SNC). El carcinoma anaplásico es infrecuente, de gran potencial maligno y ocasiona la muerte en forma rápida. El linfoma tiroideo a menudo se origina en el contexto de tiroiditis de Hashimoto y ocurre en el contexto de una masa tiroidea de expansión rápida. El carcinoma medular de la tiroides se origina en las células parafoliculares (C) que producen calcitonina y puede presentarse en forma esporádica o como un trastorno familiar, en ocasiones asociado a neoplasia endocrina múltiple de tipo 2.

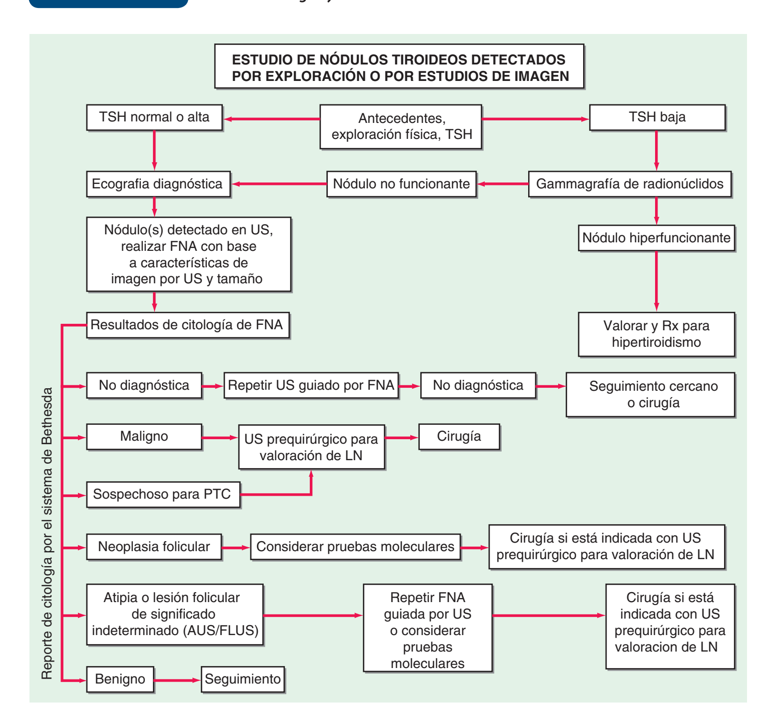


FIGURA 170-4 Estrategia para el paciente con un nódulo tiroideo. FNA, aspiración con aguja fina; LN, ganglio linfático; PTC, cáncer papilar de tiroides; TSH, hormona estimulante de la tiroides, US, ecografía.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones indicativas de carcinoma son el crecimiento rápido o reciente de un nódulo o una tumoración, un antecedente de radioterapia en el cuello, afectación de ganglios linfáticos, disfonía y fijación a los tejidos circundantes. El crecimiento de la glándula puede ocasionar compresión y desplazamiento de la tráquea o el esófago y síntomas obstructivos. Una edad <20 o >45, el género masculino y un tamaño más grande del nódulo conllevan un peor pronóstico.

Diagnóstico

En la figura 170-4 se presenta una estrategia de valoración de un nódulo solitario.

TRATAMIENTO NEOPLASIAS TIROIDEAS

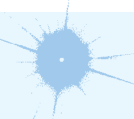
Los nódulos benignos deben vigilarse mediante exámenes sucesivos. La supresión de TSH con levotiroxina da como resultado la disminución del tamaño tumoral en cerca de 30% de los casos. El tratamiento de supresión no debe exceder seis a 12 meses si no es exitoso.

Los adenomas foliculares no se pueden distinguir de los carcinomas foliculares con base en el análisis citológico de muestras de FNA. La magnitud de la resección quirúrgica (lobectomía frente a tiroidectomía casi total) debe comentarse antes de la intervención quirúrgica.

Es necesaria la tiroidectomía subtotal para el carcinoma papilar y folicular y la realizará un cirujano con mucha experiencia en el procedimiento. Si los factores de riesgo y las características patológicas indican la necesidad de un tratamiento con yodo radiactivo, el paciente debe recibir tratamiento durante varias semanas en el periodo posoperatorio con liotironina (T_3, 25 μg dos a tres veces al día) seguida de la interrupción durante unas dos semanas más, en preparación para la radioablación posquirúrgica del tejido remanente.

Se administra una dosis terapéutica de ^{131}I cuando la concentración de TSH es >25 UI/L. De manera alterna, la TSH recombinante (0.9 mg) se administra dos veces al día en inyecciones consecutivas seguido de ^{131}I 24 h después de la segunda inyección. Esto parece ser igualmente eficaz que la privación de hormonas tiroideas para tratamiento de radioablación. La supresión subsiguiente de TSH a una concentración baja pero detectable (0.1 a 0.5 UI/L) debe intentarse en los individuos con bajo riesgo de recidiva y hasta un nivel de supresión completa en aquellos con un alto riesgo de recurrencia. En el último caso, debe vigilarse la T_4 libre para evitar el sobre tratamiento. Se llevan a cabo gammagrafías de seguimiento y determinación de las concentraciones de tiroglobulina (actuando como un marcador tumoral en un paciente atireótico) a intervalos regulares después de la privación de hormona tiroidea o la administración de TSH humana recombinante.

El tratamiento del carcinoma medular de la tiroides es quirúrgico, ya que estos tumores no captan yodo radiactivo. Deben realizarse las pruebas para la mutación de *RET*, y la familia debe estudiarse si la prueba es positiva. Después de la cirugía, la concentración sérica de calcitonina constituye un indicador de enfermedad residual o recidivante.



Para una revisión más detallada, véase Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP: Trastornos de la glándula tiroides, cap. 405, p. 2283, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

171 Trastornos de la glándula suprarrenal

La corteza suprarrenal produce tres clases principales de esteroides: 1) glucocorticoides, 2) mineralocorticoides y 3) andrógenos suprarrenales. Los síndromes clínicos pueden deberse a deficiencias o cantidades excesivas de estas hormonas. La médula suprarrenal produce catecolaminas y el exceso de ellas causa feocromocitoma (cap. 117).

HIPERFUNCIÓN DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

SÍNDROME DE CUSHING

Etiología

La causa más frecuente del síndrome de Cushing es yatrógena y se debe a la administración de glucocorticoides por motivos terapéuticos. El síndrome de Cushing endógeno es originado por la producción de un exceso de cortisol (y otras hormonas esteroideas) por la corteza suprarrenal. La principal causa es la hiperplasia suprarrenal bilateral consecutiva a la secreción excesiva de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la hipófisis (enfermedad de Cushing) o de otras fuentes ectópicas como el carcinoma pulmonar de células pequeñas, los carcinoides de bronquios, timo, intestino y ovario, el carcinoma medular de la tiroides, o el feocromocitoma. Los adenomas o el carcinoma de la glándula suprarrenal contribuyen a cerca de 15 a 20% de los casos de síndrome de Cushing endógeno. Hay un predominio femenino en el síndrome de Cushing endógeno excepto para el síndrome de ACTH ectópica.

Manifestaciones clínicas

Algunas manifestaciones frecuentes (obesidad central, hipertensión, osteoporosis, alteraciones psicológicas, acné, hirsutismo, amenorrea y diabetes mellitus) son relativamente inespecíficas. Datos más específicos comprenden tendencia a las contusiones, estrías de color púrpura, miopatía proximal, depósito de grasa en la cara y en las zonas interescapulares (facies de luna llena y giba de búfalo) y raramente virilización. También se observa una piel delgada y frágil y una facies de luna pletórica. La hipopotasemia y la alcalosis metabólica destacan, sobre todo con la producción ectópica de ACTH.

Diagnóstico

Para el diagnóstico del síndrome de Cushing es necesario demostrar aumento en la producción del cortisol y una supresión de cortisol anormal en respuesta a la dexametasona. Para la detección sistemática inicial es apropiada la determinación del cortisol libre en orina de 24 h, la prueba nocturna con 1 mg de dexametasona (determinación del cortisol plasmático a las 8:00 a.m. <1.8 μg/100 mL [50 nmol/L]) o la determinación de cortisol en la saliva a horas avanzadas de la noche. A veces es necesario repetir las pruebas o llevar a cabo más de una prueba de detección. El diagnóstico definitivo se documenta en los casos equívocos mediante la supresión inadecuada de cortisol urinario (<10 μg/día ([25 nmol/día]) o cortisol plasmático (<5 μg/100 mL [140 nmol/L]) después de administrar 0.5 mg de dexametasona cada 6 h durante 48 h. Una vez que se documenta el diagnóstico de síndrome de Cushing, se necesitan más pruebas bioquímicas para localizar el origen. Esta valoración se realiza de mejor manera por un endocrinólogo experto. Las concentraciones plasmáticas bajas de ACTH sugieren un adenoma o carcinoma suprarrenal; las concentraciones plasmáticas de ACTH inadecuadamente normales o altas indican un origen hipofisario o ectópico. En 95% de los microadenomas hipofisarios productores de ACTH, la producción de cortisol se suprime con la administración de dexametasona en dosis altas (2 mg c/ 6 h por 48 h). Deben obtenerse imágenes de resonancia magnética (MRI) de la hipófisis, pero quizá no revelen un microadenoma debido a que estos tumores son típicamente muy pequeños. Además, dado que hasta 10% de las fuentes ectópicas de ACTH también puede suprimirse tras la prueba con dexametasona en dosis altas, a veces es necesario el muestreo de sangre del seno petroso inferior para distinguir las fuentes hipofisarias de las periféricas de ACTH. Las pruebas con hormona liberadora de corticotropina (CRH) también pueden ser útiles en determinar la fuente de ACTH. Se necesitan estudios de imágenes del tórax y del abdomen para localizar el origen de la producción ectópica de ACTH; los carcinoides bronquiales pequeños pueden escapar a la detección por CT convencional. Los pacientes con alcoholismo crónico, depresión u obesidad pueden tener resultados falsos positivos en las pruebas para el síndrome de Cushing, una condición denominada síndrome de seudo Cushing. Asimismo, los pacientes con enfermedad aguda pueden tener resultados anormales en las pruebas de laboratorio, ya que un estrés importante altera la regulación normal de la secreción de ACTH. El tratamiento del síndrome de Cushing se resume en la figura 171-1.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE CUSHING

El hipercortisolismo no controlado conlleva un pronóstico malo y por lo tanto es necesario el tratamiento del síndrome de Cushing. La cirugía transesfenoidal es curativa en 70 a 80% de los casos de microadenomas hipofisarios que secretan ACTH, cuando se realiza por un cirujano altamente experimentado, sin embargo se necesita del seguimiento a largo plazo porque estos tumores pueden recurrir. Puede utilizarse la radioterapia cuando no se logra la curación con cirugía (cap. 168). En el tratamiento del adenoma o el carcinoma suprarrenal es necesaria la escisión quirúrgica; deben administrarse dosis de carga de glucocorticoides antes y después de la operación. Los carcinomas suprarrenales metastásicos y que no es posible realizar resección se tratan con mitotano en dosis que aumentan de manera gradual 6 g/día fraccionados en tres o cuatro tomas. En ocasiones, la reducción de la masa tumoral del carcinoma pulmonar o la resección de los tumores carcinoides ocasiona la remisión en el síndrome de Cushing ectópico. Si no se puede resecar el origen de la ACTH, el tratamiento farmacológico con ketoconazol (600 a 1 200 mg/día), metirapona (2 a 3 g/día) o mitotano (2 a 3 g/día) puede aliviar las manifestaciones del exceso de cortisol. En algunos casos, la suprarrenalectomía total bilateral es necesaria para controlar el hipercortisolismo. Los individuos con adenomas hipofisarios no

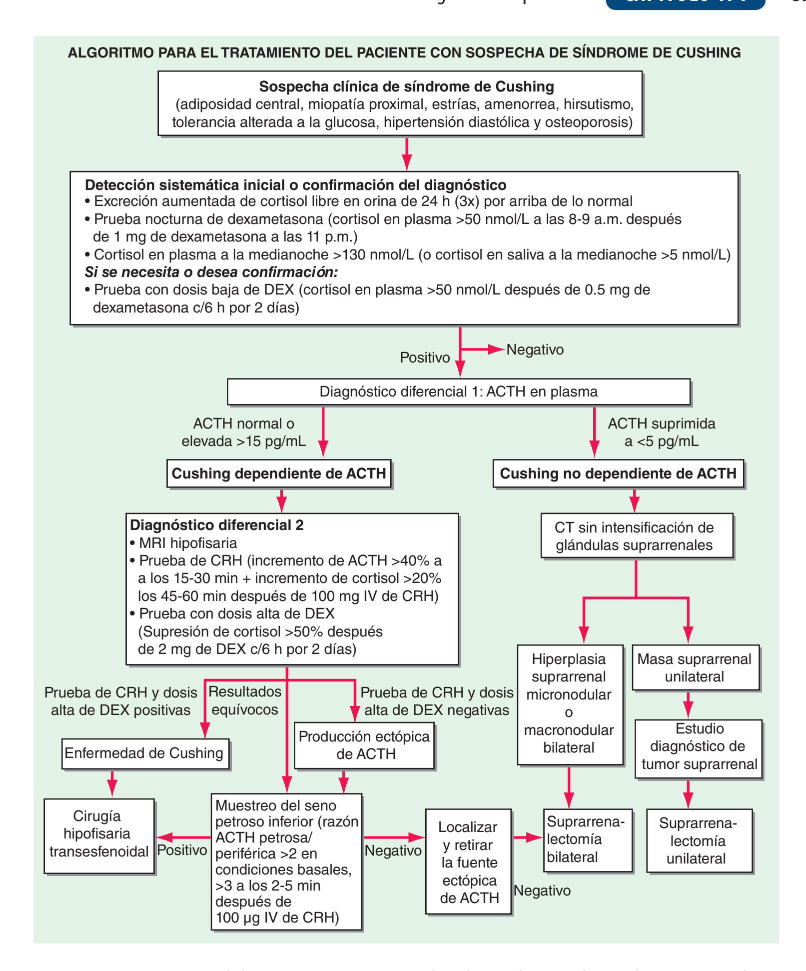


FIGURA 171-1 Tratamiento del paciente con sospecha de síndrome de Cushing. ACTH, hormona adrencorticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; DEX, dexametasona.

resecables que se han sometido a una suprarrenalectomía bilateral se encuentran en riesgo de síndrome de Nelson (crecimiento agresivo de un adenoma hipofisario).

HIPERALDOSTERONISMO

Etiología

El aldosteronismo es causado por la hipersecreción del mineralocorticoide suprarrenal aldosterona. El *hiperaldosteronismo primario* alude a una causa suprarrenal y puede deberse a un adenoma suprarrenal o a hiperplasia suprarrenal bilateral. Las causas poco comunes incluyen al hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides, algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita y otros trastornos de exceso verdadero o aparente de mineralocorticoides (cuadro 406-3, HPMI-19). Se utiliza el término *hiperaldosteronismo secundario* cuando hay un estímulo extrasuprarrenal para la secreción de renina, como en el caso de la estenosis de la arteria renal, la cirrosis hepática descompensada o el tratamiento con diuréticos.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tiene dificultad para controlar la hipertensión (en especial la diastólica) e hipopotasemia. Las cefaleas son frecuentes. Es característico que no se presente edema, a menos que haya insuficiencia cardiaca congestiva o algunas nefropatías. La hipopotasemia, ocasionada por la eliminación urinaria de potasio, puede originar debilidad muscular, fatiga y poliuria, aunque las concentraciones de potasio suelen ser normales en el hiperaldosteronismo primario leve. Una característica típica es la alcalosis metabólica.

Diagnóstico

La hipertensión resistente al tratamiento que se asocia con hipopotasemia persistente en un individuo no edematoso que no está recibiendo diuréticos eliminadores de potasio es indicio del diagnóstico. En los enfermos que reciben diuréticos eliminadores de potasio debe suspenderse el diurético y administrar los complementos de potasio durante una a dos semanas. Si persiste la hipopotasemia después de la suplementación, se lleva a cabo una valoración utilizando la determinación de aldosterona en suero y la actividad de la renina plasmática. Idealmente, se deben suspender los antihipertensivos antes de la prueba, pero con frecuencia esto no es práctico. Los antagonistas del receptor de aldosterona, los bloqueadores adrenérgicos β, los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor de angiotensina interfieren con la prueba y si es posible deben ser sustituidos por otros antihipertensivos. Un cociente de aldosterona sérica (en ng/100 mL) a renina plasmática (en ng/mL por hora) >30 y un valor absoluto de aldosterona >15 ng/100 mL indican aldosteronismo primario. Si no se suprime la aldosterona plasmática (<5 ng/100 mL después de 500 mL/h de solución salina normal por 4 h) o la aldosterona urinaria después de la carga de solución salina o sodio (hasta <10 μg/día en el día tres de la administración de 200 mmol/día de NaCl oral + fludrocortisona 0.2 mg dos veces al día durante tres días) se confirma el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. Se debe tener cuidado con la carga de sodio en un paciente con hipertensión. Luego se llevará a cabo la localización mediante CT de gran resolución de las glándulas suprarrenales. Si la CT resulta negativa es necesario el muestreo de sangre de ambas venas suprarrenales para diagnosticar un adenoma unilateral productor de aldosterona. El hiperaldosteronismo secundario se asocia a un aumento en la actividad de la renina plasmática.

TRATAMIENTO HIPERALDOSTERONISMO

El tratamiento quirúrgico puede ser curativo en los pacientes con adenoma suprarrenal pero no es eficaz en la hiperplasia suprarrenal, la cual se trata mediante restricción de sodio y espironolactona (25 a 100 mg dos veces al día) o eplerenona (25 a 50 mg dos veces al día). También se puede utilizar el bloqueador de los conductos de sodio, amilorida (5 a 10 mg c/12 h). El hiperaldosteronismo secundario se trata con restricción de sal y corrección de la causa fundamental.

SÍNDROMES DE EXCESO DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Véase en el capítulo 175 la descripción del hirsutismo y la virilización.

HIPOFUNCIÓN DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

La *insuficiencia suprarrenal primaria* se debe a la deficiencia de la glándula suprarrenal, en tanto que la *insuficiencia suprarrenal secundaria* se debe a una falta de producción o liberación de ACTH.

ENFERMEDAD DE ADDISON

Etiología

La enfermedad de Addison se presenta cuando >90% del tejido suprarrenal es destruido. La causa más común es la destrucción autoinmunitaria (independiente o como parte de los síndromes autoinmunitarios poliglandulares tipo I o tipo II). La tuberculosis suele ser la causa líder. Otras enfermedades granulomatosas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis, sarcoidosis), suprarrenalectomía bilateral, metástasis de tumores bilaterales, hemorragia bilateral, citomegalovi-

rus, virus de la inmunodeficiencia humana, amiloidosis y enfermedades congénitas (algunos tipos de hipoplasia suprarrenal congénita, y la adrenoleucodistrofia) son etiologías adicionales.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones consisten en fatiga, debilidad, anorexia, náusea y vómito, pérdida de peso, dolor abdominal, pigmentación cutánea y de las mucosas, avidez por sal, hipotensión (en especial, ortostática) y, en ocasiones, hipoglucemia. Los datos de laboratorio generales pueden ser normales, pero con frecuencia está reducido el Na sérico y aumentado el K sérico. El agotamiento del líquido extracelular acentúa la hipotensión. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, está disminuida la hiperpigmentación y el potasio en suero no se encuentra elevado. El sodio sérico tiende a ser bajo a causa de la hemodilución contenida por el exceso de vasopresina secretada en el escenario de la deficiencia de cortisol.

Diagnóstico

La mejor prueba de detección inicial es la respuesta de cortisol 60 min después de administrar 250 μg de ACTH (corticotropina sintética, cosintropina) IV o IM. Las concentraciones de cortisol deben superar 18 μg/100 mL 30 a 60 min después de la administración de ACTH. Si la respuesta es anormal, entonces la deficiencia primaria y la secundaria pueden distinguirse mediante la determinación de la aldosterona a partir de las mismas muestras de sangre. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, pero no primaria, el incremento de la aldosterona desde el valor basal será normal (≥5 ng/100 mL). Además, en la insuficiencia suprarrenal primaria se incrementa la ACTH plasmática, en tanto que en la insuficiencia suprarrenal secundaria, los valores plasmáticos de ACTH están bajos o son inadecuadamente normales. Algunos pacientes con un inicio reciente de insuficiencia hipofisaria parcial pueden tener una respuesta normal a la prueba de estimulación rápida con ACTH. En estos casos se pueden utilizar las pruebas alternativas (prueba de metirapona o pruebas de tolerancia a la insulina) para el diagnóstico.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE ADDISON

La hidrocortisona, en dosis de 15 a 25 mg/día fraccionados en dos tercios por la mañana y un tercio por la tarde, es la parte fundamental de la sustitución de glucocorticoides. Algunos pacientes se benefician de dosis administradas tres veces al día y se pueden dar otros glucocorticoides en dosis equivalentes. La administración complementaria de mineralocorticoides puede necesitarse para la insuficiencia suprarrenal primaria, con la administración de 0.05 a 0.1 mg de fludrocortisona oral cada 24 h y el mantenimiento de la ingestión adecuada de Na. Las dosis deben ajustarse a fin de normalizar las concentraciones de Na y K, y para mantener la presión arterial normal sin cambios posturales. También es útil la determinación de las concentraciones plasmáticas de renina para ajustar la dosis. La sustitución con mineralocorticoides no es necesaria en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria. Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal deben recibir instrucciones para la autoadministración parenteral de esteroides y deben registrarse con un sistema de alerta médico. En los periodos de enfermedad intercurrente se duplica la dosis de hidrocortisona. Durante las crisis suprarrenales se administra hidrocortisona en dosis altas (10 mg/h IV continua o una carga intravenosa de 100 mg tres veces al día) junto con solución salina normal. A partir de entonces, si el paciente está mejorando y se encuentra afebril, se puede reducir de manera gradual la dosis en proporción de 20 a 30% cada día hasta alcanzar las dosis de sustitución habituales.

HIPOALDOSTERONISMO

La deficiencia de aldosterona aislada que se acompaña de una producción normal de cortisol se presenta en caso de hiporreninismo, como en una deficiencia hereditaria de aldosterona sintasa, en el periodo posoperatorio tras la resección de adenomas secretores de aldosterona (transitorio) y durante el tratamiento prolongado con heparina. El hipoaldosteronismo hiporreninémico se observa con más frecuencia en adultos que tienen diabetes mellitus e insuficiencia renal leve; está caracterizada por hiperpotasemia leve a moderada. Ésta por lo general es una condición benigna que puede vigilarse con observación. Si es necesario, la fludrocortisona por vía oral (0.05 a 0.15 mg/

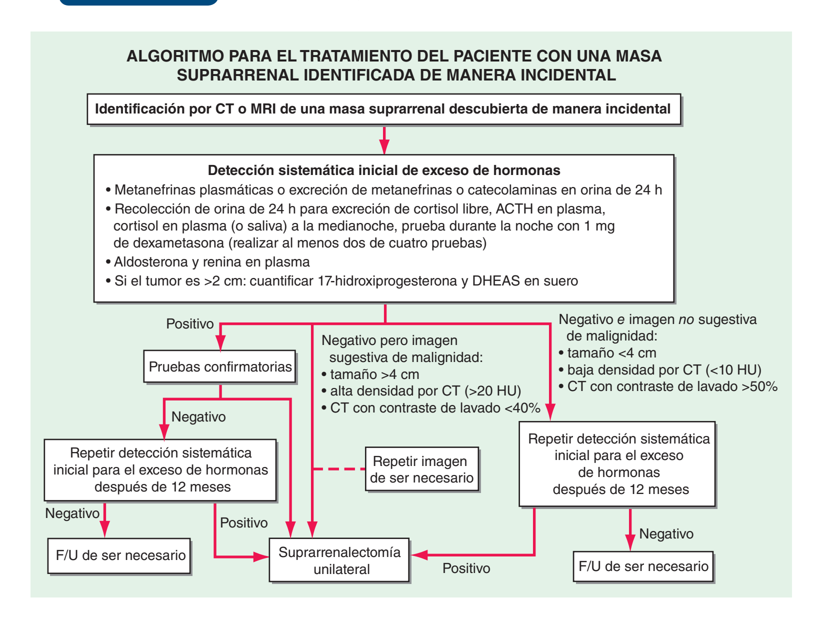
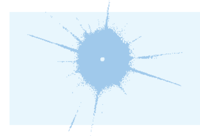


FIGURA 171-2 Tratamiento del paciente con una masa suprarrenal identificada de manera incidental. F/U, seguimiento.

día) restablece el equilibrio electrolítico si la ingestión de sal es adecuada. En los pacientes con hipertensión, insuficiencia renal leve o insuficiencia cardiaca congestiva, un método alternativo consiste en reducir la ingestión de sal y administrar furosemida.

MASAS SUPRARRENALES INCIDENTALES

Las masas suprarrenales son hallazgos frecuentes en la CT o en la MRI del abdomen (prevalencia de 1 a 7% que se incrementa con la edad). La mayor parte (70 a 80%) de tales "incidentalomas" son clínicamente no funcionales y es baja la probabilidad de un carcinoma suprarrenal (<0.01%). Los síndromes genéticos como el MEN 1, MEN 2, síndrome de Carney y síndrome de McCune-Albright se asocian con tumoraciones suprarrenales. El primer paso de la valoración consiste en establecer la categoría funcional mediante la determinación de las metanefrinas libres en el plasma para detectar feocromocitoma (fig. 171-2). En un individuo con un cáncer extrasuprarrenal documentado, hay una posibilidad de 30 a 50% de que el incidentaloma sea una metástasis. La evaluación hormonal complementaria debe incluir cortisol libre urinario en muestra en orina recolectada por 24 h o la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona por la noche en todos los pacientes, el cociente de actividad de renina plasmática/aldosterona en los hipertensos, el DHEAS en las mujeres con signos de exceso de andrógenos y el estradiol en los varones con feminización. Rara vez se indica la aspiración con aguja fina y está absolutamente contraindicada si se sospecha un feocromocitoma. El cáncer corticosuprarrenal es sugerido por un tumor de tamaño grande (>4 a 6 cm), de bordes irregulares, heterogéneo, calcificaciones de tejidos blandos y valores de atenuación en la CT sin contraste muy elevados (>10 HU).



Para una revisión más detallada, véase Arlt W: Trastornos de la corteza suprarrenal, cap. 406, p. 2309, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

172 Obesidad

La *obesidad* es un estado de masa excesiva de tejido adiposo. No debe definirse sólo por el peso corporal, ya que algunos individuos musculosos pueden tener sobrepeso de acuerdo con normas arbitrarias sin tener una mayor adiposidad. El método que se emplea con más frecuencia para clasificar la categoría de peso y el riesgo de enfermedad es el *índice de masa corporal* (BMI), que equivale a peso/estatura^2 en kg/m^2 (cuadro 172-1). Con un BMI similar, las mujeres tienen más grasa corporal que los varones. Además, la distribución regional de la grasa puede influir en los riesgos asociados a la obesidad. La obesidad central (fundamentalmente visceral) [cociente elevado del perímetro de la cintura con respecto al perímetro de las caderas, (razón cintura-cadera) >0.9 en las mujeres y 1.0 en los varones] se interrelaciona de manera independiente con un mayor riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus, hiperandrogenismo en mujeres y enfermedades cardiovasculares. La obesidad ha aumentado en forma espectacular en las últimas tres décadas. En 2008 en Estados Unidos, 34% de los adultos >20 años eran obesos (BMI >30) y otro 34% tuvo sobrepeso (BMI 25 a 30). Lo más alarmante es la misma tendencia entre niños, donde 16% de ellos eran obesos. Esto ha ocasionado una epidemia de diabetes tipo 2 en niños, una condición casi nunca antes vista hasta ahora. Tales tendencias de aumento en la obesidad no se han limitado a la sociedad del Occidente, y además se están observando a nivel mundial.

ETIOLOGÍA

La obesidad puede resultar del aumento en el aporte de energía, una disminución del consumo de energía o una combinación de estos dos factores. La acumulación excesiva de grasa corporal es consecuencia de factores ambientales y genéticos; los factores sociales y las condiciones económicas también representan influencias importantes. El aumento reciente en la obesidad se puede atribuir a una combinación del exceso del consumo calórico y la disminución de la actividad física. Se han planteado razones que se comprenden poco para asimilar el aumento en la alimentación debido a la composición dietaria, así como la deprivación de sueño y una flora intestinal desfavorable. La susceptibilidad a la obesidad es de carácter poligénico en su naturaleza y se considera que entre 30 y 50% de la variabilidad en las reservas totales de grasa es determinado por factores genéticos. Entre las causas monogénicas, las mutaciones en el receptor de melanocortina 4 son las más comúnes y dan cuenta de casi 1% de obesidad en la población general y de alrededor de 6% en la obesidad grave de inicio temprano. Las formas de obesidad sindrómica incluyen al síndrome de Prader-Willi y al síndrome de Laurence-Moon-Biedl. Otras causas monogénicas o sindromáticas son extremadamente raras. Entre las causas secundarias de obesidad están lesión hipotalámica, hipotiroidismo, síndrome de Cushing e hipogonadismo. El aumento de peso a causa de fármacos también es común en las personas que reciben medicamentos antidiabéticos (insulina, sulfonilureas y tiazolidinedionas), glucocorticoides, fármacos psicotrópicos, estabilizadores del estado de ánimo (litio), antide-

CUADRO 172-1 Clasificación de la categoría de peso y el riesgo de enfermedad

	BMI (kg/m^2)	Clase de obesidad	Riesgo de enfermedad
Peso insuficiente	<18.5		
Peso saludable	18.5 a 24.9		
Sobrepeso	25.0 a 29.9		Aumentado
Obesidad	30.0 a 34.9	I	Alto
Obesidad	35.0 a 39.9	II	Muy alto
Obesidad extrema	≥40	III	En extremo alto

Fuente: Con adaptaciones de National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1998.

presivos (tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, paroxetina y mirtazapina) o antiepilépticos (valproato, gabapentina y carbamazepina). Los tumores secretores de insulina pueden ocasionar sobrealimentación y ganancia de peso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La obesidad tiene efectos adversos importantes en la salud. El aumento en la mortalidad por obesidad se debe sobre todo a enfermedades cardiovasculares, hipertensión, enfermedades de la vesícula biliar, diabetes mellitus y algunas formas de cáncer, como el cáncer de esófago, colon, recto, páncreas, hígado y próstata, y vesícula biliar, conductos biliares, mama, endometrio, cérvix y ovarios en mujeres. La apnea del sueño en individuos con obesidad grave plantea riesgos importantes para la salud. La obesidad también se asocia a una mayor incidencia de esteatohepatitis, reflujo gastroesófagico, osteoartritis, gota, dolor de espalda, infecciones cutáneas y depresión. El hipogonadismo en los varones y la esterilidad en ambos géneros son prevalentes en la obesidad; en mujeres esto puede estar asociado con hiperandrogenismo (síndrome de ovarios poliquísticos).

TRATAMIENTO OBESIDAD

La obesidad es un trastorno médico crónico que necesita tratamiento constante y modificaciones en el estilo de vida. El tratamiento es importante por los riesgos inherentes para la salud, pero se dificulta porque no hay muchas opciones terapéuticas eficaces. La recuperación del peso después de la pérdida de éste es común con todas las formas de tratamiento. La urgencia y la selección de las modalidades de tratamiento se basan en el BMI y en una valoración del riesgo.

Se recomienda dieta, ejercicio y psicoterapia conductista a todos los pacientes con un BMI ≥25 kg/m^2. Deben iniciarse las medidas para modificar la conducta, entre ellas, asesoría de grupo, diarios de alimentación y cambios en las pautas de alimentación. Es necesario vigilar de manera rigurosa las conductas relacionadas con los alimentos (evitar entornos de tipo cafetería, consumir comidas pequeñas y frecuentes, desayunar). Un déficit de 7 500 calorías producirá una pérdida de peso de alrededor de 1 kg. Por lo tanto, consumir 100 kilocalorías/día menos durante un año dará lugar a una pérdida de 5 kg de peso, y un déficit de 1 000 kcal/día debe ocasionar una pérdida de peso cercana a 1 kg por semana. Es necesario aumentar la actividad física a un mínimo de 150 min de actividad física de intensidad moderada por semana.

Puede añadirse farmacoterapia a un programa para modificar el estilo de vida en pacientes con un BMI ≥30 kg/m^2 o ≥27 kg/m^2 con enfermedades concomitantes relacionadas con la obesidad. El orlistat (120 mg VO cada 8 h) es un inhibidor de la lipasa intestinal que ocasiona una pérdida de peso moderada (9 a 10% a los 12 meses con medidas para modificar el estilo de vida) por la absorción deficiente de grasas provocada por fármacos. La lorcaserina y combinación de fentermina/topiramato son fármacos anoréxicos que fueron aprobados en fecha reciente por la FDA. Debe valorarse la respuesta a estos fármacos después de tres meses. La metformina, exenatida y liraglutida tienden a disminuir el peso corporal en los individuos con obesidad y diabetes mellitus tipo 2, pero no están indicados en pacientes sin diabetes.

Se considera la cirugía bariátrica en los pacientes con obesidad grave (BMI ≥40 kg/m^2) u obesidad moderada (BMI ≥35 kg/m^2) asociada a un trastorno médico grave, con fracasos repetidos de otros métodos terapéuticos, con un peso apto durante >3 años, capaces de tolerar la intervención quirúrgica, sin adicciones ni psicopatología mayor. Los procedimientos quirúrgicos para el adelgazamiento son restrictivos (limitan la cantidad de alimento que el estómago puede sostener y retrasan el vaciamiento gástrico), como el cerclaje gástrico de silicona ajustable que se implanta por vía laparoscópica, o restrictivos y que causan absorción deficiente, como la derivación gástrica en Y de Roux (fig. 172-1). Estos procedimientos por lo general producen pérdida de peso de 30 a 35% que se mantiene en casi 40% de los pacientes a los cuatro años. En muchos pacientes, hubo mejoría significativa en las enfermedades asociadas, lo que incluye diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, apnea del sueño, hiperlipidemia y eventos cardiovasculares.

FIGURA 172-1 Procedimientos quirúrgicos bariátricos. Ejemplos de intervenciones quirúrgicas utilizadas para la manipulación quirúrgica del tubo digestivo. ***A.*** Cerclaje gástrico laparoscópico (*laparoscopic gastric band*, LAGB). ***B.*** Gastrectomía laparoscópica en manguito. ***C.*** Derivación gástrica en Y de Roux. ***D.*** Derivación biliopancreática con transposición duodenal. ***E.*** Derivación biliopancreática. (*De ML Kendrick, GF Dakin, Surgical approaches to obesity. Mayo Clinic Proc 815:518, 2006; reproducida con autorización*.)

Los beneficios metabólicos parecen combinar los resultados de la pérdida de peso y de las respuestas fisiológicas a las hormonas intestinales, así como del metabolismo del tejido adiposo. Las complicaciones incluyen estenosis del estoma, úlceras marginales y síndrome de vaciamiento. Después de los procedimientos que implican un componente de absorción deficiente se necesitan suplementos de micronutrimentos (hierro, folato, calcio y vitaminas B_{12} y D) de por vida y conllevan un riesgo de hiperplasia de células de los islotes e hipoglucemia.



Para una revisión más detallada, véase Flier JS, Maratos-Flier E: Biología de la obesidad, cap. 415e, y Kushner RF: Valoración y tratamiento de la obesidad, cap. 416, p. 2392, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

173 Diabetes mellitus

ETIOLOGÍA Y PREVALENCIA

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo común de la hiperglucemia. En la actualidad se clasifica a la DM por el proceso patógeno que desencadena la hiperglucemia. La DM tipo 1 se caracteriza por la deficiencia de insulina y una tendencia a sufrir cetosis, en tanto que la DM tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, alteraciones en la secreción de insulina y una producción excesiva de glucosa hepática. Otros tipos específicos comprenden la DM causada por defectos genéticos (diabetes del adulto de inicio juvenil [MODY] y otros trastornos monogénicos poco comunes), enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis crónica, fibrosis quística y hemocromatosis), endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma e hipertiroidismo), fármacos (ácido nicotínico, glucocorticoides, tiazidas e inhibidores de la proteasa) y embarazo (DM gestacional). Los fenotipos de estos tipos monogénicos y secundarios de DM típicamente asemejan una DM tipo 2; su gravedad depende del grado de disfunción de la célula β y de la resistencia a la insulina preponderante. La DM tipo 1 por lo general es resultado de la destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas; también se le conoce como diabetes de inicio juvenil debido a que su pico de incidencia es en los niños y adolescentes.

La prevalencia de DM está aumentando rápidamente; en particular la frecuencia de DM tipo 2 está incrementando en paralelo con la epidemia de la obesidad (cap. 172). Entre 1985 y 2013, la prevalencia a nivel mundial de DM ha aumentado casi 10 veces, de 30 millones a 382 millones de casos. En Estados Unidos, la prevalencia de DM es mayor a 8% en la población, e incrementa con la edad. Una parte importante de personas con DM se encuentran sin diagnóstico.

La DM es reconocida por la morbilidad grave y mortalidad importante; es la quinta causa de mortalidad a nivel mundial.

DIAGNÓSTICO

Los criterios para el diagnóstico de DM comprenden uno de los siguientes:

- Glucosa plasmática en ayuno ≥7.0 mmol/L (≥126 mg/100 mL).
- Síntomas de diabetes más una glucemia aleatoria ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/100 mL).
- Glucosa plasmática en 2 h ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/100 mL) en una prueba de tolerancia a la glucosa oral con una dosis de 75 g.
- Hemoglobina A_{1c} >6.5%

Estos criterios deben confirmarse con pruebas repetidas en un día diferente, a menos que haya una hiperglucemia inequívoca.

Asimismo, se han designado dos categorías intermedias:

- Trastorno de la glucosa en ayunas (IFG) para una concentración plasmática de glucosa en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/L (100 a 125 mg/100 mL).
- Alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) para las concentraciones plasmáticas de glucosa de 7.8 a 11.1 mmol/L (140 a 199 mg/100 mL) 2 h después de una carga de glucosa oral de 75 g.

Los individuos con IFG o IGT no tienen diabetes mellitus, pero si un riesgo sustancial de sufrir en el futuro DM tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

Se recomienda la detección sistemática mediante la determinación de la glucemia en ayunas cada tres años en los individuos mayores de 45 años de edad, lo mismo que para los individuos más jóvenes con preobesidad (índice de masa corporal ≥25 kg/m^2) y que tienen uno o más factores de riesgo adicionales (cuadro 173-1).

CUADRO 173-1 Criterios para los estudios en la prediabetes y la diabetes en individuos asintomáticos[a]

Factores de riesgo
• Pariente de primer grado con diabetes
• Inactividad física
• Raza/etnia (p. ej., estadounidenses de raza negra, de origen hispano y asiático, indios estadounidenses y originarios de las islas del Pacífico)
• IFG o IGT identificados con anterioridad o una hemoglobina A_{1C} de 5.7 a 6.4%
• Antecedente de GDM o parto de un lactante >4 kg
• Hipertensión (presión arterial ≥140/90 mmHg)
• Concentración de colesterol de las HDL ≤0.90 mmol/L (35 mg/100 mL) o concentración de triglicéridos ≥2.82 mmol/L (250 mg/100 mL), o ambas.
• Síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans
• Antecedente de vasculopatía

[a] Las pruebas deben considerarse en todos los adultos de 45 años de edad y en adultos <45 y con un BMI ≥25 kg/m^2 y uno o mas de los siguientes factores de riesgo para la diabetes.
Abreviaturas: BMI, índice de masa corporal; GDM, diabetes mellitus gestacional; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IFG, trastorno de la glucosa en ayunas; IGT, alteración de la tolerancia a la glucosa.
Fuente: Adaptado de *American Diabetes Association: Diabetes Care 37* (Suppl 1):S14, 2014.

El *síndrome metabólico* (también conocido como *síndrome de resistencia a la insulina* o *síndrome X*) es un término que se utiliza para describir una variedad frecuente de trastornos metabólicos que comprenden resistencia a la insulina (con o sin diabetes), hipertensión, dislipidemia, obesidad central o visceral y disfunción endotelial, y se asocia a enfermedad cardiovascular acelerada (**cap. 118**).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas principales frecuentes de la diabetes mellitus son poliuria, polidipsia, pérdida de peso, fatiga, debilidad, visión borrosa, infecciones superficiales frecuentes y mala cicatrización de las heridas. En la DM tipo 2 temprana, los síntomas pueden ser más sutiles y consistir de fatiga, mala cicatrización de heridas y parestesias. La falta de síntomas es la principal razón para el retraso en el diagnóstico de dicho trastorno. Se deben obtener los antecedentes personales patológicos completos con énfasis especial en el peso, el ejercicio, el tabaquismo, el consumo de alcohol, los antecedentes familiares de diabetes mellitus y los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. En un individuo con diabetes mellitus documentada es necesario valorar el cuidado anterior de la diabetes, determinar las concentraciones de HbA_{1C}, obtener los resultados de la glucemia vigilada por el propio enfermo y de la frecuencia de hipoglucemia, así como valorar el conocimiento que tiene el paciente de la enfermedad. En la exploración física se prestará especial atención al examen de la retina, la presión arterial ortostática, el examen de los pies (lo que incluye sensibilidad a la vibración y pruebas con monofilamentos), pulsos periféricos y sitios de inyección de la insulina. Pueden observarse complicaciones agudas de la diabetes mellitus cuando el paciente acude a que lo atiendan, como cetoacidosis diabética (DKA) (DM tipo 1) y un estado hiperosmolar hiperglucémico (DM tipo 2) (**cap. 23**).

A continuación se enumeran las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus:

- *Oftalmológicas*: retinopatía diabética no proliferativa o proliferativa, edema macular, rubeosis del iris, glaucoma y cataratas.
- *Renales*: proteinuria, nefropatía en fase terminal y acidosis tubular renal de tipo IV.
- *Neurológicas*: polineuropatía simétrica distal, polirradiculopatía, mononeuropatía y neuropatía autonómica.

- *Gastrointestinales*: gastroparesia, diarrea y estreñimiento.
- *Genitourinarias*: cistopatía, disfunción eréctil, disfunción sexual en la mujer y candidiosis vaginal.
- *Cardiovasculares*: coronariopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, vasculopatía periférica y accidente vascular cerebral.
- *Extremidades inferiores*: deformidad de los pies (dedo en martillo, dedo en garra y pie de Charcot), úlceras y amputación.
- *Dermatológicas*: infecciones (foliculitis, furunculosis, celulitis), necrobiosis, mala cicatrización, úlceras y gangrena.
- *Dental*: enfermedad periodontal.

TRATAMIENTO DIABETES MELLITUS

El tratamiento óptimo de la diabetes mellitus consiste en algo más que el control de la glucosa plasmática. La atención integral de la diabetes también comprende la detección y el tratamiento de complicaciones específicas de la enfermedad, así como la modificación de los factores de riesgo para las enfermedades relacionadas con ella. El paciente con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 debe recibir información sobre nutrición, ejercicio, atención de la diabetes durante la inestabilidad de la enfermedad y medicamentos que reducen la glucosa plasmática. En general, la concentración de HbA_{1C} fijada como objetivo debe ser <7.0%, aunque también deben tenerse en cuenta aspectos individuales (edad, posibilidad de seguir un esquema de tratamiento complejo y la presencia de otros trastornos médicos). El tratamiento intensivo reduce las complicaciones a largo plazo pero conlleva episodios hipoglucémicos más frecuentes y más graves. Las concentraciones plasmáticas de glucosa en sangre capilar preprandiales fijadas como objetivo deben ser de 3.9 a 7.2 mmol/L (70 a 130 mg/100 mL) y las concentraciones posprandiales serán <10.0 mmol/L (<180 mg/100 mL) 1 a 2 h después de una comida.

En general, los pacientes con DM tipo 1 necesitan 0.5 a 1.0 U de insulina/kg de peso al día divididas en dosis múltiples. Deben administrarse combinaciones de preparados de insulina con diferentes periodos de inicio y duración de sus efectos (**cuadro 173-2**). Los esquemas de tratamiento preferidos consisten en la inyección de glargina a la hora de acostarse con lispro, glulisina o insulina asparta preprandiales o insulina subcutánea continua con un dispositivo de infusión. La pramlintida, un análogo inyectable de amilina, se puede utilizar como tratamiento adjunto para controlar los picos de glucosa posprandial.

Los pacientes con DM tipo 2 pueden tratarse con alimentación y ejercicio solos o junto con hipoglucemiantes orales, insulina o una combinación de fármacos orales e insulina. En el **cuadro 173-3** se enumeran las clases de hipoglucemiantes orales y los esquemas posológicos. Además, la exenatida y la liraglutida son péptidos 1 similares al glucagon (GLP, una incretina) inyectables que puede utilizarse en combinación con la metformina o la sulfonilurea. Un algoritmo de tratamiento adecuado para el control inicial propone la metformina como fármaco inicial por su eficacia (disminución del 1 al 2% de la HbA_{1C}), efectos secundarios conocidos y un costo relativamente bajo (**fig. 173-1**). La metformina ofrece la ventaja de que favorece la pérdida de peso leve, disminuye las concentraciones de insulina, mejora un poco el perfil de lípidos, disminuye el riesgo de cáncer y no ocasiona hipoglucemia cuando se administra como monoterapia, aunque está contraindicada en la insuficiencia renal, la insuficiencia cardiaca congestiva, cualquier forma de acidosis, hepatopatía o hipoxia grave y debe suspenderse de manera temporal en los pacientes con enfermedades graves o que reciben material de contraste radiográfico. El tratamiento de metformina se puede continuar con la adición de un segundo fármaco oral (secretagogo de insulina, inhibidor de DPP-IV, tiazolidinediona o inhibidor de α-glucosidasa). Se pueden utilizar combinaciones de dos fármacos orales con efectos aditivos; se añade en forma gradual insulina al acostarse o un tercer fármaco oral si no se logra un control adecuado. A medida que desciende la producción endógena de insulina, pueden necesitarse múltiples inyecciones de insulina de acción prolongada y acción breve, como en la diabetes mellitus tipo 1. En los individuos que necesitan >1 U/kg/día de insulina de acción prolongada debe considerarse el tratamiento combinado con un fármaco sensibilizante a la

CUADRO 173-2 Farmacocinética de los preparados de insulina[a]

Preparado	Tiempo de acción		
	Inicio, h	Máximo, h	Duración eficaz, h
De acción corta			
Asparta	<0.25	0.5-1.5	2-4
Glulisina	<0.25	0.5-1.5	2-4
Lispro	<0.25	0.5-1.5	2-4
Regular	0.5-1.0	2-3	3-6
De acción prolongada			
Detemir	1-4	—[b]	12-24[c]
Glargina	2-4	—[b]	20-24
NPH	2-4	4-10	10-16
Combinaciones de insulina[a]			
Lispro protamina 75/25-75%, lispro 25%	<0.25	Doble[e]	10-16
Protamina asparta 70/30-70%, asparta 30%	<0.25	Doble[e]	15-18
Protamina lispro 50/50-50%, lispro 50%	<0.25	Doble[e]	10-16
NPH 70/30-70%, insulina regular 30%	0.5-1	Doble[e]	10-16

[a] Preparaciones de insulina disponibles en Estados Unidos; otras están disponibles en el Reino Unido y Europa.
[b] La glargina y el detemir tiene una actividad máxima de potencia mínima.
[c] La duración es dependiente de la dosis (más corta a menor dosis).
[d] Otras combinaciones de insulina están disponibles.
[e] Doble: dos efectos máximos, uno a las 2-3 h; el segundo varias horas después.
Fuente: Adaptado de FR Kaufman: *Medical Management of Type 1 Diabetes, 6th edition.* Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2012.

insulina como la metformina o una tiazolidinediona. Los pacientes con DM tipo 2 que requieren insulina también pueden benificiarse de la adición de pramlintida.

La cirugía bariátrica se debe considerar en pacientes seleccionados (cap. 172).

La morbilidad y la mortalidad de las complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus pueden reducirse mucho con procedimientos de seguimiento oportunos y constantes (cuadro 173-4). Se puede realizar un examen de orina sistemático como prueba de detección inicial de nefropatía diabética. Si es positivo para proteínas se debe cuantificar la proteína en una muestra de orina de 24 h; si es negativo para proteínas, se lleva a cabo una determinación puntual de microalbuminuria (que se presenta si hay 30 a 300 μg/mg de creatinina en dos de tres estudios realizados en un periodo de tres a seis meses). Es necesario llevar a cabo un electrocardiograma de reposo en los adultos y estudios cardiacos más completos en los individuos de alto riesgo. Las metas terapéuticas para prevenir las complicaciones de la DM son tratar la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con tratamiento de antagonistas de los receptores de angiotensia, controlar la presión arterial (<130/80 mmHg si no hay proteinuria, <125/75 en caso de proteinuria) y controlar la dislipidemia (lipoproteínas de baja densidad <2.6 mmol/L [<100 mg/100 mL], lipoproteínas de alta densidad >1.1 mmol/L [>40 mg/100 mL] en varones y >1.38 mmol/L [50 mg/100 mL] en mujeres, triglicéridos <1.7 mmol/L [<150 mg/100 mL]). Además, en todo diabético >40 años de edad se administra una estatina, sin importar la cifra de colesterol de las proteínas de baja densidad (LDL), y en aquellos con enfermedades cardiovasculares existentes, el objetivo en las LDL es <1.8 mmol/L (70 mg/100 mL).

CUADRO 173-3 Fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 1 o tipo 2

	Mecanismo de acción	Ejemplos[a]	Reducción HbA_{1c} (%)[b]	Ventajas fármaco-específico	Desventajas fármaco-específico	Contraindicaciones
Oral						
Biguanidas[c*]	↓ producción hepática de glucosa	Metformina	1-2	Peso neutral, no ocasiona hipoglucemia, no es costoso, amplia experiencia, ↓ eventos CV	Diarrea, náusea, acidosis láctica	Creatinina en suero >1.5 mg/100 mL (varones), >1.4 mg/100 mL (mujeres) (véase texto), CHF, estudios de contraste radiográfico, pacientes hospitalizados, acidosis
Inhibidores de la glucosidasa α[c**]	↓ absorción GI de glucosa	Acarbosa, miglitol, voglibosa	0.5-0.8	Reduce la glucemia posprandial	Flatulencia GI, pruebas de función hepática	Nefropatía/hepatopatía
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV[c***]	Acción prolongada de GLP-1 endógena	Alogliptina, anagliptina, gemigliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, teneligliptina, vildagliptina	0.5-0.8	Bien tolerada, no causa hipoglucemia		Dosis reducida con enfermedad renal; una asociada con mayor riesgo de falla cardiaca; posible asociación con angioedema inducido por inhibidores de ACE
Secretagogos de insulina: no sulfonilureas[c***]	↑secreción de insulina	Nateglinida, repaglinida, mitiglinida	0.5-1.0	Inicio breve de acción, disminuye glucosa posprandial	Hipoglicemia	Nefropatía/hepatopatía

Secretagogos de insulina: sulfonilureas[c*]	↑ en la secreción de insulina	Glibornurida, glicazida, glimeperidina, glipizida, gliquidona, gliburida, gliclopiramida	1-2	Inicio de acción corto, glucosa posprandial más baja, poco costoso	Hipoglucemia, aumento de peso	Enfermedad renal/hepática
Inhibidores del transportador 2 de sodio-glucosa	↑ excreción urinaria de glucosa	Canaglifozina, dapaglifozina, empaglifozina	0.5-1.0	Secreción de insulina y acción independiente	Infecciones urinarias y vaginales, deshidratación, tendencia a exacerbar la hipopotasemia,	Experiencia clínica limitada; insuficiencia renal moderada
Tiazolidinedionas[c***]	↓resistencia a la insulina ↑utilización de glucosa	Rosiglitazona, pioglitazona	0.5-1.4	Reduce las necesidades de insulina	Edema periférico, CHF, ganancia de peso, fracturas, edema macular	CHF, hepatopatía
Parenteral						
Agonistas de amilina[c,d***]	Disminuye el vaciamiento gástrico, ↓ glucagon	Pramlintida	0.25-0.5	Reduce la glicemia posprandial, pérdida de peso	Inyección, náusea, ↑ riesgo de hipoglucemia con insulina	Fármacos que también disminuyen la motilidad GI
Agonistas del receptor GLP-1[c***]	↑ insulina, ↓ glucagon, disminuye el vaciamiento gástrico, saciedad	Exenatida, liraglutida, dulaglutida	0.5-1.0	Pérdida de peso, no causa hipoglucemia	Inyección, náusea, ↑ riesgo de hipoglucemia con secretagogos de insulina	Nefropatía, fármacos que también disminuyen la motilidad GI; carcinoma medular de tiroides
Insulina [cd****]	↑ utilización de glucosa, ↓ producción hepática de glucosa y otras acciones anabólicas	Véase texto y cuadro 418-4 en HPMI-19	No limitada	Perfil de seguridad conocido	Perfil de seguridad conocido	

(*continúa*)

CUADRO 173-3 Farmacos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 1 o tipo 2 (*Continuación*)

	Mecanismo de acción	Ejemplos[a]	Reducción HbA_{1c} (%)[b]	Ventajas fármaco-específico	Desventajas fármaco-específico	Contraindicaciones
Tratamiento médico nutricional y actividad física[c*]	↓ resistencia a la insulina ↑ secreción a la insulina	Dieta baja en calorías y grasa, ejercicio	1-3	Otros beneficios de salud	Apego difícil, bajo éxito a largo plazo	

[a] Ejemplos aprobados para su uso en al menos un país, pero pueden no estar disponibles en Estados Unidos o en todos los países. Los ejemplos pueden no incluir a todos los fármacos en la clase.

[b] La reducción de HbA_{1c} (absoluta) depende parcialmente de la HbA_{1c} inicial.

[c] Usado para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

[d] Usado en conjunto con la insulina para el tratamiento de diabetes tipo 1. Costo del fármaco *bajo, **moderado, ***alto, ****variable.

Nota: Algunos fármacos utilizados para tratar la DM tipo 2 no están incluidos en el cuadro (véase el texto).

Abreviaturas: CV, cardiovascular; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

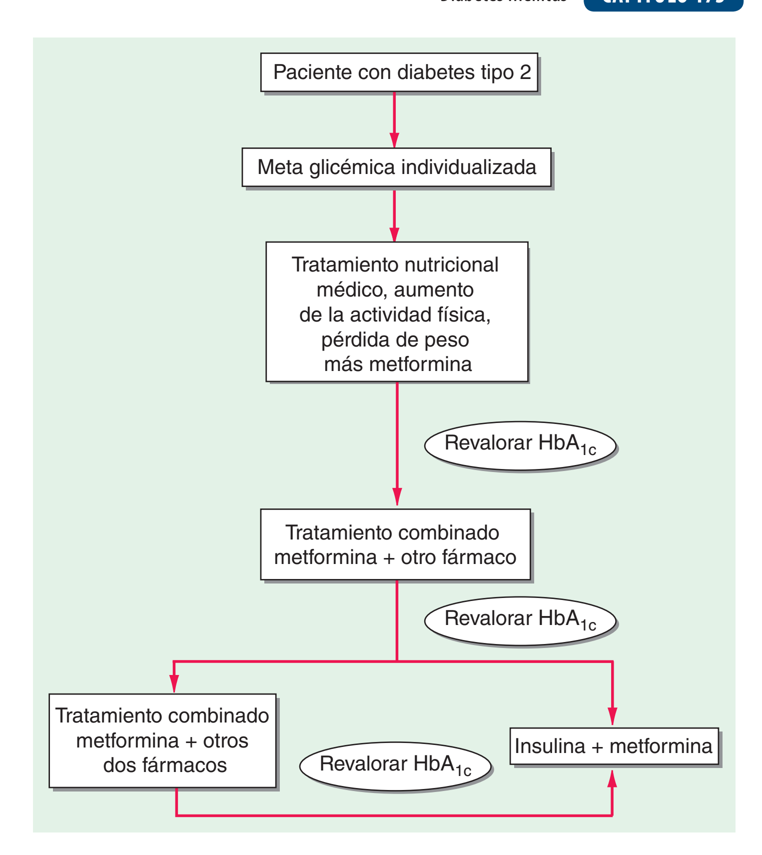


FIGURA 173-1 Control de la glucemia en la diabetes tipo 2. Los fármacos que pueden combinarse con metformina son secretagogos de la insulina, tiazolidinedionas, inhibidores de la glucosidasa α, inhibidores de la DPP-IV, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores SLGT2, e insulina. HbA_{1C}, hemoglobina A_{1C}.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO

Las metas del tratamiento de la diabetes durante la hospitalización son lograr un control glucémico casi normal, evitar la hipoglucemia y regresar al esquema de tratamiento ambulatorio de la diabetes. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que se someten a anestesia general y a una intervención quirúrgica, o que tienen una enfermedad grave, deben recibir insulina continua por medio de una infusión de insulina intravenosa o de la administración subcutánea de una dosis reducida de una insulina de acción prolongada. La insulina de acción breve por si sola no es suficiente para impedir el inicio de la cetoacidosis diabética. Deben interrumpirse los fármacos hipoglucemiantes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al momento de la hospitalización. Es necesario administrar una infusión de insulina regular (0.05 a 0.15 U/kg por hora) o una dosis reducida (en 30 a 50%) de insulina de acción prolongada e insulina de acción corta (mantenida, o reducida en 30 a 50%), con infusión de una solución de dextrosa al 5%, cuando los pacientes no están recibiendo nada por vía oral por algún procedimiento. En los individuos con diabetes mellitus tipo 2 que están ingiriendo alimentos se utilizará un esquema de insulina de acción prolongada y de acción corta por vía subcutánea. El objetivo glucémico para los pacientes hospitalizados con DM debe ser una glucosa preprandial <7.8 mml/L (<140 mg/100 mL) y <10 mmol/L (<180 mg/100 mL) después de una comida. Para pacientes

CUADRO 173-4 Guías para la atención médica continua de los diabéticos

- Control glucémico individualizado y óptimo
- Autovigilancia de la glucemia (frecuencia individualizada)
- Pruebas de HbA_{1C} (2 a 4 veces/año)
- Información al paciente sobre el tratamiento de la diabetes (anual); educación y apoyo sobre el autocontrol de diabetes
- Tratamiento nutricional médico e información (anual)
- Examen ocular (anual o bianual)
- Examen de los pies (1 a 2 veces/año por el médico; todos los días por el paciente)
- Detección sistemática de nefropatía diabética (anual)
- Determinación de la presión arterial (trimestral)
- Lipidograma y creatinina sérica (estimar GFR)(anual)
- Vacunas gripal/neumocócica/hepatitis B
- Considerar tratamiento antiplaquetario

Abreviatura: HbA_{1C}, hemoglobina A_{1C}.

críticamente graves, se recomiendan concentraciones de glucosa de 7.8 a 10.0 mmol/L (140 a 180 mg/100 mL).

Los pacientes con diabetes mellitus que se someten a procedimientos radiográficos con material de contraste deben hidratarse bien antes y después de la exposición al colorante y es necesario vigilar la creatinina sérica después del procedimiento.



Para una revisión más detallada, véase Powers AC: Diabetes mellitus: clasificación, diagnóstico y fisiopatología, cap. 417, p. 2399; Powers AC: Diabetes Mellitus: control y tratamiento, cap. 418, p. 2407; y Powers AC: Diabetes Mellitus: complicaciones, cap. 419, p. 2422, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

174 Trastornos del aparato reproductor masculino

Los testículos producen semen y testosterona. La producción inadecuada de semen puede presentarse en forma aislada o aunada a una deficiencia de andrógenos, lo cual altera de manera secundaria la espermatogénesis.

DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS

Etiología

La deficiencia de andrógenos puede deberse a insuficiencia testicular (*hipogonadismo primario*) o a defectos hipotalámico-hipofisarios (*hipogonadismo secundario*).

Se diagnostica hipogonadismo primario cuando las concentraciones de testosterona son bajas y las de gonadotropina (hormona luteinizante [LH] y de hormona foliculoestimulante [FSH]) están

elevadas. El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente (aproximadamente 1 en 1 000 nacimientos masculinos) y se debe a la presencia de uno o más cromosomas X adicionales, por lo general un cariotipo 47,XXY. Otras causas genéticas de desarrollo testicular, biosíntesis o acción de los andrógenos, son poco comunes. La insuficiencia testicular primaria adquirida suele deberse a una orquitis viral, pero puede ser consecutiva a traumatismos, torsión testicular, criptorquidia, lesión por radiación o enfermedades multiorgánicas como amiloidosis, enfermedad de Hodgkin, anemia de células falciformes o enfermedades granulomatosas. En ocasiones surge insuficiencia testicular como parte de un síndrome de insuficiencia autoinmunitaria poliglandular. La insuficiencia testicular también puede deberse a desnutrición, Sida, insuficiencia renal, hepatopatías, distrofia miotónica, paraplejía y toxinas como alcohol, marihuana, heroína, metadona, plomo y fármacos antineoplásicos y quimioterapéuticos. La biosíntesis de testosterona puede ser bloqueada por el ketoconazol y la acción de la testosterona puede estar reducida por la competencia en el receptor de andrógeno por la espironolactona y la cimetidina.

Se diagnostica hipogonadismo secundario cuando las concentraciones de testosterona y de gonadotropina están bajas (*hipogonadismo hipogonadotrópico*). El síndrome de Kallman se debe al mal desarrollo de las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y se caracteriza por deficiencia de GnRH, bajas concentraciones de LH y FSH, así como anosmia. Otros tipos de deficiencia de GnRH o de gonadotropinas se presentan sin anosmia. Las causas adquiridas de hipogonadismo hipogonadotrópico aislado incluyen a enfermedades graves, estrés en exceso, obesidad, síndrome de Cushing, uso de opioides y marihuana, hemocromatosis e hiperprolactinemia (consecutiva a adenomas hipofisarios o fármacos como fenotiazinas). La destrucción de la glándula hipófisis por tumores, infecciones, traumatismos o enfermedad metastásica ocasiona hipogonadismo junto con alteraciones en la producción de otras hormonas hipofisarias (**cap. 168**). El envejecimiento normal se asocia con la disminución progresiva de la producción de testosterona, secundaria a la regulación a la baja de la totalidad del eje hipotálamo-hipófisis-testículo.

Manifestaciones clínicas

La anamnesis debe centrarse en las etapas del desarrollo como la pubertad y el brote de crecimiento, así como en sucesos dependientes de andrógenos como las primeras erecciones matutinas, la frecuencia y la intensidad de los pensamientos sexuales y la frecuencia de masturbación o coito. La exploración física debe centrarse en las características sexuales secundarias como el crecimiento del vello en la cara, las axilas, el tórax y las regiones púbicas; la ginecomastia; el volumen testicular; la próstata, y proporciones de talla y cuerpo. Las proporciones eunicoides se definen como una longitud de los brazos >2 cm mayor que la estatura e indican que la deficiencia de andrógenos ocurrió antes de la fusión epifisaria. El tamaño normal de los testículos fluctúa entre 3.5 y 5.5 cm de longitud, lo que corresponde a un volumen de 12 a 25 mL. Debe investigarse la presencia de varicocele mediante la palpación de las venas testiculares con el paciente en posición de pie. Los individuos con síndrome de Klinefelter tienen testículos firmes y pequeños (1 a 2 mL).

Una concentración matutina de testosterona total <10.4 nmol/L (< 300 ng/100 mL), junto con síntomas, sugiere deficiencia de testosterona. Una concentración >12.1 nmol/L (>350 ng/100 mL) hace que el diagnóstico de deficiencia de andrógenos sea improbable. En los varones con concentraciones de testosterona de entre 6.9 y 12.1 nmol/L (200 y 350 ng/100 mL) se debe volver a determinar la concentración total de testosterona y se debe cuantificar la concentración de testosterona libre con un método confiable. En los ancianos y en los individuos con otros estados clínicos que conllevan alteraciones en las concentraciones de globulina de unión a hormonas sexuales, es conveniente la determinación directa de la testosterona libre mediante diálisis de equilibrio para descubrir una deficiencia de testosterona. Cuando la deficiencia de andrógenos se ha confirmado por las bajas concentraciones de testosterona, debe determinarse la LH para clasificar al paciente como portador de un hipogonadismo primario (LH alta) o secundario (LH baja o inadecuadamente normal). En varones con hipogonadismo primario de causa desconocida se debe llevar a cabo un cariotipo para descartar el síndrome de Klinefelter. Debe pensarse en cuantificar una concentración de prolactina y en obtener imágenes de resonancia magnética (MRI) de la región hipotalámica-hipofisaria en los varones con hipogonadismo secundario. La ginecomastia en pacientes que no tienen deficiencia de andrógenos debe valorarse con más detalle (**fig. 174-1**).

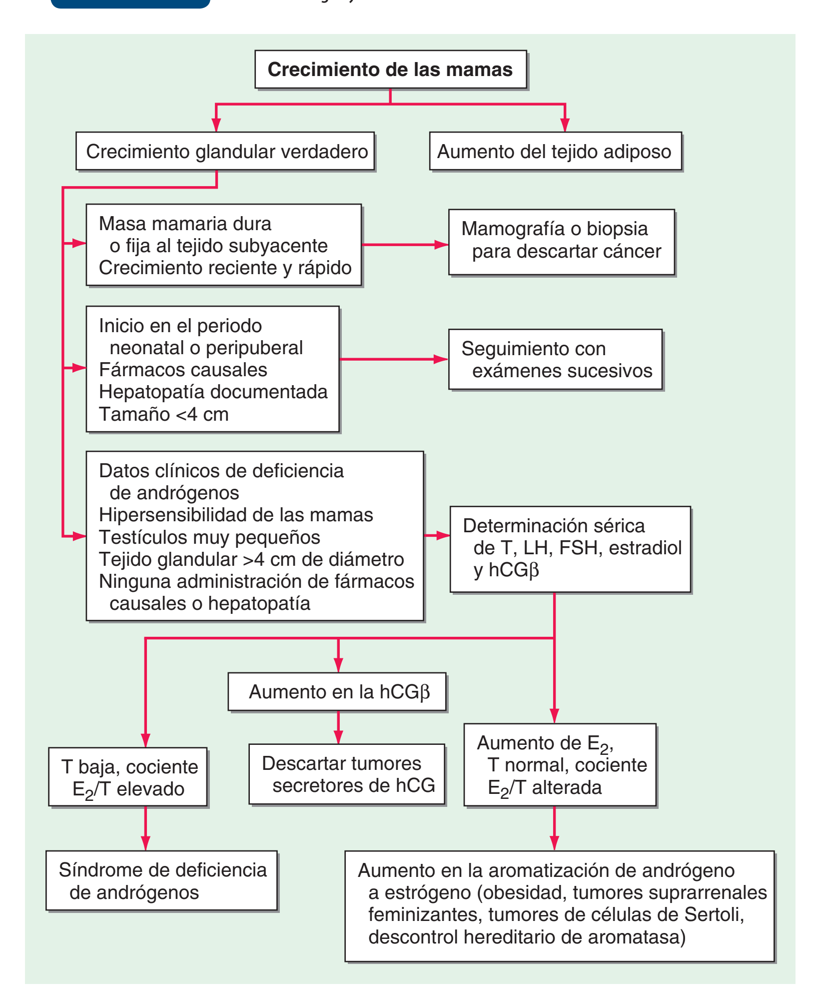


FIGURA 174-1 Valoración de la ginecomastia. E2, 17β-estradiol; FSH, hormona foliculoestimulante; hCGβ, gonadotropina coriónica humana β; LH, hormona luteinizante; T, testosterona.

TRATAMIENTO DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS

El tratamiento del hipogonadismo con andrógenos restablece las características sexuales secundarias normales en el varón (barba, vello del cuerpo y genitales externos), el impulso sexual masculino y el desarrollo somático masculino (hemoglobina y masa muscular), pero no la fertilidad. Se recomienda la administración de dosis con incrementos graduales de testosterona en trastornos en los cuales ocurrió hipogonadismo antes de la pubertad. Pueden lograrse concentraciones de testosterona dentro de los límites normales con la aplicación diaria de parches de testosterona transdérmicos (5 a 10 mg/día) o gel (50 a 100 mg/día), la administración parenteral de un éster de testosterona de acción prolongada (p. ej., 100 a 200 mg de enantato de testosterona a intervalos de una a tres semanas) o con tabletas de testosterona vía oral (30 mg/día). Debe vigilarse el hematrócrito al inicio y durante el tratamiento con testosterona y disminuir la dosis si el Hct es >54%. El cáncer de próstata, los síntomas graves de

obstrucción de las vías urinarias inferiores, el hematócrito basal >50%, la apnea grave del sueño y la insuficiencia cardiaca congénita de clase IV constituyen contraindicaciones para la sustitución de andrógenos. El tratamiento con gonadotropinas para el hipogonadismo secundario debe reservarse para inducción de la fertilidad.

INFECUNDIDAD MASCULINA

Etiología

La infecundidad masculina es un factor importante en 25% de las parejas infecundas (parejas que no logran concebir tras un año de coito sin protección). Entre las causas conocidas de infecundidad masculina están hipogonadismo primario (30 a 40%), trastornos del transporte de los espermatozoides (10 a 20%) e hipogonadismo secundario (2%); se desconoce la causa hasta en la mitad de los varones en los casos en que se sospecha infecundidad por factores masculinos. Las alteraciones en la espermatogénesis se presentan con la deficiencia de testosterona, pero también surgen sin ninguna deficiencia de esta hormona. La alteración en la espermatogénesis aislada se ha asociado a microdeleciones y sustituciones del cromosoma Y, orquitis viral, tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual, radiación, fármacos antineoplásicos y toxinas ambientales. Los aumentos prolongados en la temperatura testicular, como en el caso del varicocele, la criptorquidia o tras una enfermedad febril aguda, pueden alterar la espermatogénesis. La obstrucción de la eyaculación puede ser una causa congénita (fibrosis quística, exposición al dietilestilbestrol *in utero* o idiopática) o adquirida (vasectomía, ligadura accidental del conducto deferente u obstrucción del epidídimo) de la infecundidad masculina. El uso excesivo de andrógenos por deportistas varones puede originar atrofia testicular y un recuento bajo de espermatozoides.

Manifestaciones clínicas

La evidencia de hipogonadismo puede estar o no presente. El tamaño y la consistencia de los testículos pueden ser anormales y es posible que sea aparente o se palpe un varicocele. Cuando los túbulos seminíferos se lesionan antes de la pubertad, los testículos son pequeños (por lo general <12 mL) y firmes, en tanto que la lesión pospuberal hace que los testículos queden blandos (la cápsula, una vez aumentada de tamaño, no se contrae para recuperar su tamaño previo). La prueba diagnóstica decisiva es un *análisis de semen*. Las cifras de espermatozoides <13 millones/mL, una motilidad <32% y una morfología normal en <9% se relacionan con subfecundidad. Deben determinarse las concentraciones de testosterona si la cifra de espermatozoides es baja en exámenes repetidos o cuando hay datos clínicos de hipogonadismo.

TRATAMIENTO INFECUNDIDAD MASCULINA

Los varones con hipogonadismo primario en ocasiones responden al tratamiento con andrógenos si es mínima la lesión de los túbulos seminíferos, en tanto que los que presentan hipogonadismo secundario necesitan tratamiento con gonadotropina para lograr la fecundidad. Casi la mitad de los varones con varicocele que se someten a reparación quirúrgica es fecunda. La fecundación *in vitro* es una opción para los varones con defectos leves a moderados en la calidad del semen; la inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI) ha sido un avance importante para los varones con defectos graves en la calidad del semen.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Etiología

La disfunción eréctil (ED) es la imposibilidad de lograr la erección, la eyaculación, o ambas. Afecta a entre 10 y 25% de los varones de edad mediana y ancianos. La disfunción eréctil puede deberse a tres mecanismos básicos: 1) la incapacidad para iniciar (psicógena, endocrina o neurógena), 2) la incapacidad para llenar (arteriógena) o 3) la imposibilidad para almacenar el volumen sanguíneo adecuado dentro de la red lagunar (disfunción venoclusiva). Las causas diabéticas, ateroscleróticas y relacionadas con fármacos o drogas contribuyen a >80% de los casos de disfunción eréctil en los

varones de mayor edad. La causa más común de ED orgánica es vasculogénica; 35 a 75% de varones con diabetes tienen ED debido a una combinación de complicaciones vasculares y neurológicas.

Las causas psicógenas de ED incluyen a la ansiedad durante el desempeño sexual, depresión, conflicto en la relación de pareja, inhibición sexual, antecedente de abuso sexual en la infancia y miedo de embarazo o enfermedades de transmisión sexual. Entre los fármacos antihipertensores, los diuréticos tiazídicos y los β bloqueadores se han implicado con más frecuencia. Los estrógenos, los agonistas y antagonistas de la GnRH, los antagonistas de los receptores H_2 y la espironolactona suprimen la producción de gonadotropina o bloquean la acción de los andrógenos. Los fármacos antidepresivos y antipsicóticos —sobre todo los neurolépticos, tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina— se asocian a dificultades eréctiles, eyaculatorias, orgásmicas y del impulso sexual. Las drogas recreativas como el alcohol, la cocaína y la marihuana también ocasionan disfunción eréctil. Cualquier trastorno que afecte la médula espinal al nivel del sacro o las fibras sensitivas o autonómicas que inervan el pene puede ocasionar disfunción eréctil.

Manifestaciones clínicas

Los varones con disfunción sexual pueden quejarse de una disminución de la libido, imposibilidad para iniciar o mantener la erección, insuficiencia eyaculatoria, eyaculación precoz o imposibilidad para lograr el orgasmo, sin embargo, con frecuencia son muy vergonzosas para ser comentadas por el paciente, a menos que el médico las pregunte de manera específica. Las preguntas iniciales deben centrarse en el inicio de los síntomas, la presencia y la duración de las erecciones parciales, la evolución de la disfunción eréctil y la eyaculación. Como parte de la valoración clínica deben preguntarse los antecedentes psicosociales, libido, temas de la relación de pareja, orientación y prácticas sexuales. Un antecedente de erecciones nocturnas o al comenzar la mañana permite distinguir la disfunción eréctil fisiológica de la psicógena. Se deben identificar los factores de riesgo pertinentes, como diabetes mellitus, coronariopatía, trastornos de los lípidos, hipertensión, vasculopatía periférica, tabaquismo, alcoholismo y trastornos endocrinos o neurológicos. Se deben analizar los antecedentes quirúrgicos del paciente con atención especial a procedimientos intestinales, vesicales, prostáticos o vasculares. La valoración comprende una exploración física general detallada y también genital. Es necesario tener en cuenta las alteraciones en el pene (enfermedad de Peyronie), el tamaño de los testículos y la ginecomastia. Se palpan los pulsos periféricos y se identifican los soplos. El examen neurológico permite valorar el tono del esfínter anal, la sensación perineal y el reflejo bulbocavernoso. Se debe cuantificar la testosterona y la prolactina en suero. En ocasiones se lleva a cabo una arteriografía del pene, una electromiografía o una ecografía Doppler del pene.

TRATAMIENTO DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Hay que procurar corregir los trastornos subyacentes o suspender los medicamentos causales como primer paso. Los inhibidores orales de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) (sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo) intensifican las erecciones después de la estimulación sexual y comienzan a surtir efecto a los 60 a 120 min. Están contraindicados en los varones que reciben cualquier forma de tratamiento con nitratos y deben evitarse en quienes padecen insuficiencia cardiaca congestiva. También son eficaces los dispositivos para la constricción al vacío o la inyección de alprostadil en la uretra o en los cuerpos cavernosos. La inserción de una prótesis peniana se reserva para pacientes con ED resistente al tratamiento.



Para una revisión más detallada, véase Bhasin S, Jameson JL: Trastornos de los testículos y aparato reproductor masculino, cap. 411, p. 2357; Hall JE: El aparato reproductor femenino, infertilidad y anticoncepción, cap. 412, p. 2375; y McVary KT: Disfunción sexual, cap. 67, p. 324, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

175 Trastornos del aparato reproductor femenino

Las hormonas de la hipófisis, la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), estimulan el desarrollo de los folículos ováricos y dan por resultado la ovulación alrededor del día 14 del ciclo menstrual de 28 días.

AMENORREA

Etiología

El término *amenorrea* se refiere a la omisión de los periodos menstruales. Se clasifica como *primaria*, si la hemorragia menstrual nunca ha ocurrido hacia los 15 años de edad y no se ha dado ningún tratamiento hormonal, o *secundaria*, si no se presentan periodos menstruales durante más de tres meses en una mujer con menstruaciones periódicas previas. Se debe excluir el embarazo en las mujeres en edad de procrear que tienen amenorrea, aun cuando los antecedentes y la exploración física no revelen datos sugestivos. La *oligomenorrea* se define como una duración del ciclo >35 días o <10 menstruaciones por año. Tanto la frecuencia como la cantidad de la hemorragia son irregulares en la oligomenorrea. La hemorragia irregular frecuente o intensa se denomina *hemorragia uterina disfuncional* si se han descartado lesiones uterinas o una diátesis hemorrágica.

Las causas de la amenorrea primaria y secundaria se superponen y en general es más conveniente clasificar los trastornos de la función menstrual en trastornos del útero y del tracto genital así como trastornos de la ovulación (fig. 175-1).

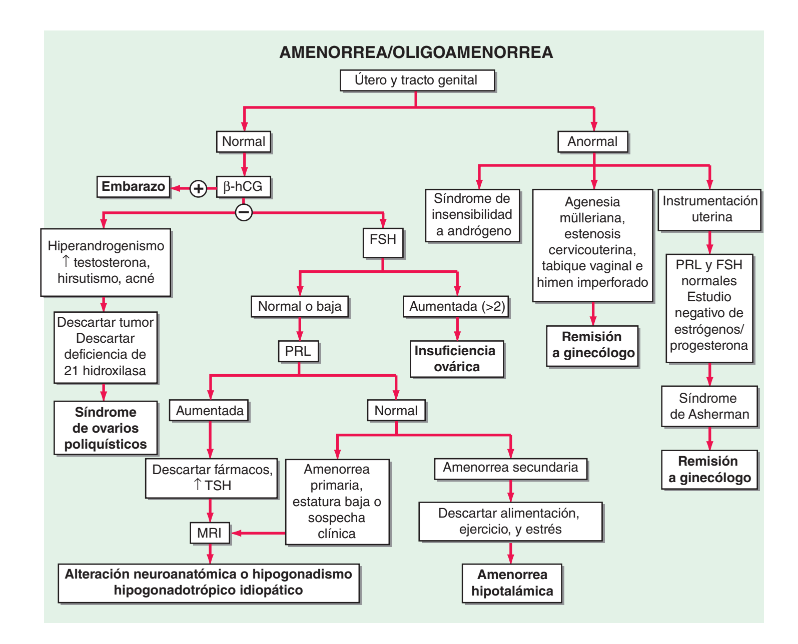


FIGURA 175-1 Algoritmo para la valoración de la amenorrea. β-hCG, gonadotropina coriónica humana-beta; FSH, hormona estimulante de los folículos; PRL, prolactina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Los defectos anatómicos en el tracto genital que impiden la hemorragia vaginal son agenesia de vagina o útero, himen imperforado, tabiques vaginales transversos y estenosis cervicouterina.

Las mujeres con amenorrea y bajas concentraciones de FSH por lo general tienen hipogonadismo hipogonadotrópico a consecuencia de la enfermedad del hipotálamo o de la hipófisis. Algunas de las causas hipotalámicas son hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático congénito, lesiones hipotalámicas (craneofaringiomas y otros tumores, tuberculosis, sarcoidosis, tumores metastásicos), traumatismo o radioterapia del hipotálamo, ejercicio vigoroso, trastornos en la alimentación, sucesos estresantes y enfermedades debilitantes crónicas (nefropatía terminal, cáncer, absorción deficiente). La forma más común de amenorrea hipotalámica es funcional, deficiencia reversible de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) debida a estrés psicológico o físico, incluyendo el ejercicio excesivo y la anorexia nerviosa. Los trastornos de la hipófisis incluyen defectos raros del desarrollo, adenomas hipofisarios, granulomas, hipopituitarismo posradiación y síndrome de Sheehan. Tales trastornos pueden originar amenorrea por dos mecanismos: interferencia directa con la producción de gonadotropina o inhibición de la secreción de GnRH a través de un exceso de prolactina (cap. 168).

Las mujeres con amenorrea y concentraciones altas de FSH tienen insuficiencia ovárica, la cual puede deberse a síndrome de Turner, disgenesia gonadal pura, insuficiencia ovárica prematura, síndrome de ovario resistente y quimioterapia o radioterapia por cáncer. El diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura se aplica a las mujeres que dejan de menstruar antes de los 40 años de edad.

El *síndrome de ovarios poliquísticos* (PCOS) se caracteriza por la presentación de hiperandrogenismo bioquímico o clínico (hirsutismo, acné y calvicie de distribución masculina) aunados a amenorrea u oligomenorrea. El síndrome metabólico y la infecundidad son frecuentes; estas manifestaciones se agravan con la obesidad concomitante. Otros trastornos con un cuadro clínico similar son la producción excesiva de andrógenos por tumores suprarrenales u ováricos y la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio en la edad adulta. El hipertiroidismo puede estar asociado con oligomenorrea o amenorrea; el hipotiroidismo se asocia con más frecuencia a metrorragia.

Diagnóstico

La valoración inicial comprende la exploración física cuidadosa que incluye valoración del hiperandrogenismo, concentraciones séricas o urinarias de gonadotropina coriónica humana (hCG) y concentración en suero de FSH (fig. 175-1). Los defectos anatómicos suelen diagnosticarse mediante la exploración física, aunque en ocasiones se requiere histerosalpingografía o examen visual directo mediante histeroscopia. Debe llevarse a cabo el análisis cromosómico cuando se sospecha disgenesia gonadal. El diagnóstico de PCOS se basa en la presencia concomitante de anovulación crónica y exceso de andrógenos, luego de descartar otras causas de estas manifestaciones. En el capítulo 168 se describe la valoración de la función hipofisaria y de la hiperprolactinemia. Cuando se desconoce la causa del hipogonadismo hipogonadotrópico, se lleva a cabo el estudio de imágenes de resonancia magnética (MRI) de la región hipofisaria-hipotalámica cuando las concentraciones de gonadotropinas son bajas o inadecuadamente normales.

TRATAMIENTO AMENORREA

Los trastornos del tracto genital se tratan por medios quirúrgicos. La disminución de la producción de estrógenos debido a insuficiencia ovárica o a enfermedades del hipotálamo y la hipófisis, deben tratarse con estrógenos cíclicos, ya sea con anticonceptivos orales o estrógenos conjugados (0.625 a 1.25 mg/día VO) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día VO o 5 a 10 mg durante los últimos cinco días del mes). El PCOS puede tratarse con medicamentos para inducir a las menstruaciones por privación periódica (acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg o progesterona, 200 mg al día durante 10 a 14 días de cada mes o anticonceptivos orales) y reducción del peso, junto con tratamiento del hirsutismo, y si se desea, inducción de la ovulación (véase adelante). Algunas mujeres con PCOS se benefician de los fármacos sensibilizantes a la insulina, como la metformina, pero deben valorarse por si presentan diabetes mellitus.

DOLOR PÉLVICO

Etiología

El dolor pélvico se asocia a ciclos menstruales normales o anormales y puede originarse en la pelvis o irradiarse desde otra región del cuerpo. Se tendrá un alto grado de suspicacia para los trastornos extrapélvicos que irradian hacia la pelvis, como apendicitis, diverticulitis, colecistitis, obstrucción intestinal e infecciones del sistema urinario. La anamnesis minuciosa que incluya tipo, ubicación, radiación y exacerbación creciente o decreciente ayuda a identificar la causa del dolor pélvico agudo. Deben buscarse asociaciones con hemorragia vaginal, actividad sexual, defecación, micción, movimientos o consumo de alimentos. Determinar si el dolor es agudo en vez de crónico, constante o en espasmos y cíclico en lugar de no cíclico, orientará con respecto a los estudios adicionales pertinentes (**cuadro 175-1**).

Dolor pélvico agudo

La enfermedad pélvica inflamatoria con mucha frecuencia se manifiesta por dolor en hipogastrio y fosas iliacas. El dolor unilateral indica alteraciones en los anexos por desgarro, hemorragia o torsión de quistes ováricos o, con menos frecuencia, neoplasias del ovario, trompas de Falopio o regiones paraováricas. El embarazo ectópico se relaciona con dolor en las fosas iliacas derecha o izquierda, hemorragia vaginal y alteraciones del ciclo menstrual, con signos clínicos que aparecen seis a ocho semanas después de la última menstruación normal. En ocasiones hay signos ortostáticos y fiebre. Las alteraciones uterinas comprenden endometritis y leiomiomas degenerativos.

Dolor pélvico crónico

Muchas mujeres experimentan malestar abdominal bajo con ovulación (*mittelschmerz*), que se caracteriza por un dolor sordo y constante a la mitad del ciclo que persiste minutos a horas. Además, las mujeres ovulatorias experimentan síntomas somáticos durante los últimos días previos a la menstruación, entre ellos edema, ingurgitación de las mamas y meteorismo abdominal o malestar. Un complejo sintomático consistente en irritabilidad cíclica, depresión y letargo es conocido como *síndrome premenstrual* (PMS). A los cólicos intensos o incapacitantes que aparecen con las menstruaciones ovulatorias sin que se observen trastornos demostrables en la cavidad pélvica se les denomina *dismenorrea primaria*. La *dismenorrea secundaria* es causada por alteraciones pélvicas subyacentes como endometriosis, adenomiosis o estenosis cervicouterina.

Diagnóstico

La valoración comprende antecedentes, exploración ginecológica, determinación de la hCG, pruebas para infecciones por clamidia y gonocócicas y ecografía pélvica. La laparoscopia o la laparotomía está indicada en algunos casos de dolor pélvico de causa indeterminada.

CUADRO 175-1 Causas de dolor pélvico

	Agudas	Crónicas
Dolor pélvico cíclico		Síntomas premenstruales Dolor intermenstrual Dismenorrea Endometriosis
Dolor pélvico no cíclico	Enfermedad inflamatoria pélvica Rotura o hemorragia de quiste ovárico o torsión ovárica Embarazo ectópico Endometritis Crecimiento agudo o degeneración de mioma uterino	Síndrome de congestión pélvica Adherencias y retroversión del útero Cáncer pélvico Vulvodinia Enfermedad inflamatoria pélvica crónica Antecedentes de abuso sexual

TRATAMIENTO DOLOR PÉLVICO

La mejor manera de tratar la dismenorrea primaria es con antiinflamatorios no esteroideos o anticonceptivos orales. La dismenorrea secundaria que no responde a antiinflamatorios no esteroideos, sugiere patología pélvica, como endometriosis. Las infecciones deben tratarse con antibióticos apropiados. Los síntomas debidos al PMS mejoran después del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI). La mayor parte de los embarazos ectópicos no rotos se trata con metotrexato, que tiene una tasa de éxito de 85 a 95%. El tratamiento quirúrgico puede ser necesario en caso de alteraciones estructurales.

HIRSUTISMO

Etiología

El *hirsutismo*, que se define como un crecimiento del pelo excesivo de distribución masculina, afecta a cerca de 10% de las mujeres. Puede ser familiar o ser causado por PCOS, neoplasias ováricas o suprarrenales, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, embarazo y fármacos (andrógenos, anticonceptivos orales que contienen progestágenos androgénicos). Otros fármacos, como minoxidilo, difenilhidantoína, diazóxido y ciclosporina, pueden ocasionar un crecimiento excesivo del vello no dependiente de andrógeno, lo que origina una hipertricosis.

Manifestaciones clínicas

Una valoración clínica objetiva de la distribución y la cantidad del pelo es central para la evaluación. Un método para clasificar el crecimiento del pelo que suele utilizarse es la calificación de Ferriman-Gallwey (véase **fig. 68-1**, p. 333, en HPMI-19). Algunas de las manifestaciones asociadas a la secreción excesiva de andrógeno son acné y calvicie de distribución masculina (alopecia andrógena). Por otra parte, la *virilización* se refiere al estado en que las concentraciones de andrógeno son tan altas que producen una voz grave, atrofia de las mamas, aumento de la masa muscular, clitoromegalia e incremento de la libido. La anamnesis debe comprender los antecedentes menstruales y la edad de inicio, la rapidez de la evolución y la distribución del crecimiento del vello. La aparición súbita de hirsutismo, la evolución rápida y la virilización indican una neoplasia ovárica o suprarrenal.

Diagnóstico

En la **figura 175-2** se ilustra una estrategia para las pruebas de exceso de andrógenos. El PCOS es una causa relativamente frecuente de hirsutismo. La prueba de supresión de andrógeno con dexametasona (0.5 mg orales cada 6 h durante cuatro días, con concentraciones de testosterona libre obtenidas antes y después de la administración de dexametasona) permite distinguir entre la sobreproducción ovárica y la suprarrenal. Una supresión incompleta sugiere exceso de andrógenos ováricos. La hiperplasia suprarrenal congénita por una deficiencia de 21-hidroxilasa puede descartarse mediante la determinación de la 17-hidroxiprogesterona con cifras <6 nmol/L (<2 μg/L) por la mañana durante la fase folicular o 1 h después de la administración de 250 μg de corticotropina sintética. La CT puede localizar una tumoración suprarrenal y la ecografía identificará una tumoración ovárica si la valoración indica estas posibilidades.

TRATAMIENTO HIRSUTISMO

El tratamiento de una causa subyacente remediable (p. ej., síndrome de Cushing, tumor suprarrenal y ovárico) también mejora el hirsutismo. En el hirsutismo idiopático o en el PCOS, está indicado el tratamiento sintomático físico o farmacológico. El tratamiento no farmacológico comprende: 1) despigmentación; 2) depilación como afeitado y tratamientos químicos, y 3) depilación con aplicación de cera, electrólisis o tratamiento con láser. El tratamiento farmacológico consiste en anticonceptivos orales con un progestágeno andrógeno bajo y espironolactona (100 a 200 mg/día VO), a menudo en combinación.



FIGURA 175-2 Algoritmo para la valoración y el diagnóstico diferencial del hirsutismo; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; PCOS, síndrome de ovarios poliquísticos.

La flutamida también es eficaz como antiandrógeno, pero su uso está limitado por su toxicidad hepática. Los glucocorticoides (dexametasona, 0.25 a 0.5 mg a la hora de acostarse, o prednisona, 5 a 10 mg a la hora de acostarse) son parte decisiva del tratamiento de las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita. La reducción del crecimiento del vello con tratamiento farmacológico no se manifiesta hasta seis meses después de iniciar la farmacoterapia y, por lo tanto, debe combinarse con tratamientos no farmacológicos.

MENOPAUSIA

Etiología

Se define a la *menopausia* como el último episodio de la hemorragia menstrual y ocurre a una edad mediana de 51 años. Es la consecuencia del agotamiento de los folículos ováricos o de la ooforectomía. El inicio de la *perimenopausia*, cuando cede la fecundidad y aumenta la irregularidad menstrual, antecede en dos a ocho años a la menstruación final.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas menopáusicos más frecuentes son la inestabilidad vasomotriz (bochornos y sudoraciones nocturnas), cambios en el humor (nerviosismo, ansiedad, irritabilidad y depresión), insomnio y atrofia del epitelio urogenital y de la piel. Las concentraciones de FSH se incrementan a ≥40 UI/L y las concentraciones de estradiol se encuentran en <30 pg/mL.

TRATAMIENTO MENOPAUSIA

Durante la perimenopausia, los anticonceptivos orales combinados en dosis bajas pueden ser útiles. El uso prudente de la hormonoterapia posmenopáusica exige lograr el equilibrio entre los beneficios y los riesgos potenciales. Las preocupaciones incluyen riesgos aumentados de cáncer endometrial, cáncer de mama, enfermedad tromboembólica y enfermedad de la vesícula biliar, así como los riesgos probablemente incrementados de apoplejía, eventos cardiovasculares y cáncer de ovario. Los beneficios incluyen el retraso en la pérdida osea posmenopáusica y probablemente los riesgos disminuidos de cáncer colorectal y diabetes mellitus. El tratamiento a corto plazo (<5 años) ayuda a controlar los síntomas intolerables de la menopausia, mientras no existan contraindicaciones, las cuales comprenden hemorragia vaginal inexplicable, hepatopatía activa, tromboembolia venosa, antecedente de cáncer endometrial (excepto la etapa I sin invasión profunda), cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares preexistentes y diabetes. La hipertrigliceridemia (>400 mg/100 mL) y la colecistitis activa son contraindicaciones relativas. Los tratamientos alternativos para los síntomas comprenden venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, gabapentina, clonidina, vitamina E o productos de soya. Se pueden utilizar comprimidos de estradiol vaginales para tratar los síntomas genitourinarios. El tratamiento a largo plazo (≥5 años) debe considerarse de manera cuidadosa, sobre todo porque hay tratamientos alternativos para la osteoporosis (bisfosfonatos y raloxifenos) y por los riesgos de tromboembolia venosa y de cáncer de mama. Los estrógenos deben administrarse en dosis eficaces mínimas (estrógeno conjugado, 0.625 mg/día VO; estradiol micronizado, 1.0 mg/día VO; o estradiol transdérmico, 0.05-1.0 mg una o dos veces a la semana). Las mujeres con útero intacto deben recibir estrógeno en combinación con progestágeno (medroxiprogesterona en forma cíclica, 5 a 10 mg/día VO durante los días 15 a 25 de cada mes, o de manera continua, 2.5 mg/día VO) para evitar el mayor riesgo de carcinoma endometrial que se observa cuando se utiliza estrógeno sin oposición hormonal.

ANTICONCEPCIÓN

Los métodos más utilizados para el control de la fecundidad son: 1) métodos de barrera, 2) anticonceptivos orales, 3) dispositivos intrauterinos, 4) progestágeno de acción prolongada, 5) esterilización y 6) aborto.

Los anticonceptivos orales se usan de manera generalizada para prevenir el embarazo y controlar la dismenorrea y la hemorragia anovulatoria. Los anticonceptivos orales combinados contienen estrógeno sintético (etinilestradiol o mestranol) y progestágenos sintéticos. Algunos progestágenos poseen una acción andrógena inherente. El norgestimato en dosis bajas y los progestágenos de tercera generación (desogestrel, gestodeno y drosperinona) tienen un perfil menos andrógeno; el levonorgestrel al parecer es el más androgénico de los progestágenos y debe evitarse en pacientes con síntomas de hiperandrogenismo. Los tres principales tipos de formulación incluyen estrógeno-progestágeno en dosis fijas, estrógeno-progestágeno fásico y sólo progestágeno.

Pese a la seguridad general, las usuarias de anticonceptivos orales corren el riesgo de sufrir tromboembolia venosa, hipertensión y colelitiasis. Los riesgos de infarto al miocardio y accidente vascular cerebral aumentan con el tabaquismo y el envejecimiento. Los efectos secundarios, entre ellos hemorragia intercurrente, amenorrea, hipersensibilidad de las mamas y aumento de peso, a menudo responden a un cambio en la formulación.

Algunas de las contraindicaciones absolutas para el empleo de los anticonceptivos orales son trastornos tromboembólicos previos, enfermedades vasculares cerebrales o coronariopatía, carcinoma de las mamas o neoplasia dependiente de otros estrógenos, hepatopatía, hipertrigliceridemia, tabaquismo intenso con más de 35 años de edad, hemorragia uterina no diagnosticada o embarazo conocido o sospechado. Algunas de las contraindicaciones relativas son hipertensión y farmacoterapia anticonvulsiva.

Los nuevos métodos comprenden un parche de anticonceptivo semanal, una inyección de anticonceptivo mensual o un anillo vaginal mensual. Los progestágenos a largo plazo pueden administrarse en la forma de Depo-Provera o de un implante subdérmico de progestágeno.

Los anticonceptivos de urgencia, que contienen sólo progestágeno o estrógeno y progestágeno, pueden emplearse en las siguientes 72 h del coito sin protección para prevenir el embarazo. El Plan B es un estuche de anticonceptivos de urgencia creados de manera específica para la anticoncepción poscoital. La mifepristona (RU486) también se utiliza pero no está disponible en la mayoría de los países.

INFECUNDIDAD

Etiología

La *infecundidad* se define como la imposibilidad de concebir después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección. Las causas de la infecundidad se enuncian en la figura 175-3. En el capítulo 174 se describe la infecundidad masculina.

Manifestaciones clínicas

La valoración inicial consiste en charlas sobre la elección apropiada del momento del coito, el análisis de semen en los varones, la confirmación de la ovulación en las mujeres y, en la mayor parte de las situaciones, la comprobación de la permeabilidad tubaria en las mujeres. Las alteraciones en la función menstrual constituyen la causa más frecuente de infecundidad en las mujeres (fig. 175-1). Un antecedente de menstruaciones regulares, cíclicas, previsibles y espontáneas por lo general indica ciclos ovulatorios, que pueden confirmarse mediante estuches de predicción de la ovulación urinarios, gráficas de la temperatura corporal basal o determinación de la progesterona plasmática durante la fase lútea del ciclo. Una concentración de FSH <10 UI/mL en el día tres del ciclo predice una reserva de ovocitos ováricos adecuada. La enfermedad tubaria puede valorarse con una histerosalpingografía o mediante una laparoscopia diagnóstica. La endometriosis se sugiere por los antecedentes y la exploración física, pero a menudo es clínicamente asintomática y sólo puede excluirse en forma definitiva mediante el examen laparoscópico.

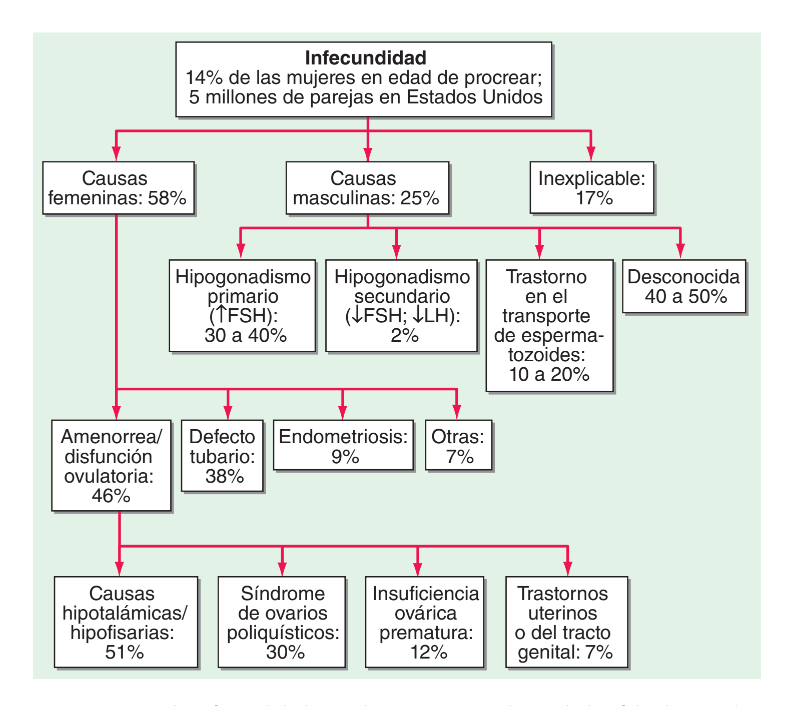
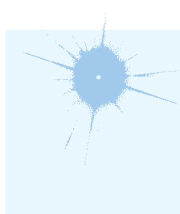


FIGURA 175-3 Causas de infecundidad. FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante.

TRATAMIENTO INFECUNDIDAD

El tratamiento de la infecundidad se debe adaptar a los problemas particulares de cada pareja. Las opciones comprenden tratamiento expectante, citrato de clomifeno con o sin inseminación intrauterina (IUI), gonadotropinas con o sin IUI, así como fecundación *in vitro* (IVF). En algunas situaciones específicas se necesita intervención quirúrgica, tratamiento con gonadotropinas, inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) o tecnología de reproducción asistida con óvulos o espermatozoides de donantes.



Para una revisión más detallada, véase Ehrmann DA: Hirsutismo, cap. 68, p. 331; Hall JE: Trastornos menstruales y dolor pélvico, cap. 69, p. 335; Hall JE: Trastornos del aparato reproductor femenino, cap. 412, p. 2375, y Manson JE, Bassuk SS: Menopausia y el tratamiento hormonal posmenopáusico, cap. 413, p. 2381, Hall JE: Infertilidad y contracepción, cap. 414, p. 2387, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

176 Hipercalcemia e hipocalcemia

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia por cualquier causa puede ocasionar fatiga, depresión, confusión mental, anorexia, náusea, estreñimiento, defectos en los túbulos renales, poliuria, un intervalo QT corto y arritmias. En ocasiones aparecen síntomas gastrointestinales y del SNC con concentraciones séricas de calcio >2.9 mmol/L (>11.5 mg/100 mL) y ocurre nefrocalcinosis y alteraciones de la función renal cuando el calcio sérico es >3.2 mmol/L (>13 mg/100 mL). La hipercalcemia grave, por lo general definida como >3.7 mmol/L (>15 mg/100 mL), puede ser una urgencia médica que desencadene coma y paro cardiaco.

Etiología

En la figura 176-1 se ilustra la regulación de la homeostasis del calcio. En el cuadro 176-1 se enumeran las causas de la hipercalcemia. El hiperparatiroidismo y el cáncer contribuyen con >90% de los casos.

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno generalizado del metabolismo óseo debido a una mayor secreción de hormona paratiroidea (PTH) por un adenoma (80%) o en pocas ocasiones por un carcinoma en una sola glándula, o por hiperplasia paratiroidea (15%). El hiperparatiroidismo familiar puede ser parte de una neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1), que también incluye tumores hipofisarios y de los islotes pancreáticos, o de MEN 2A, en la cual el hiperparatiroidismo ocurre con el feocromocitoma y el carcinoma medular de la tiroides.

La hipercalcemia asociada a cáncer suele ser grave y difícil de tratar. Los mecanismos de ésta comprenden la producción en exceso y la liberación de proteína relacionada con PTH (PTHrP) en el pulmón, los riñones y carcinoma de células epidermoides (hipercalcemia humoral del cáncer);

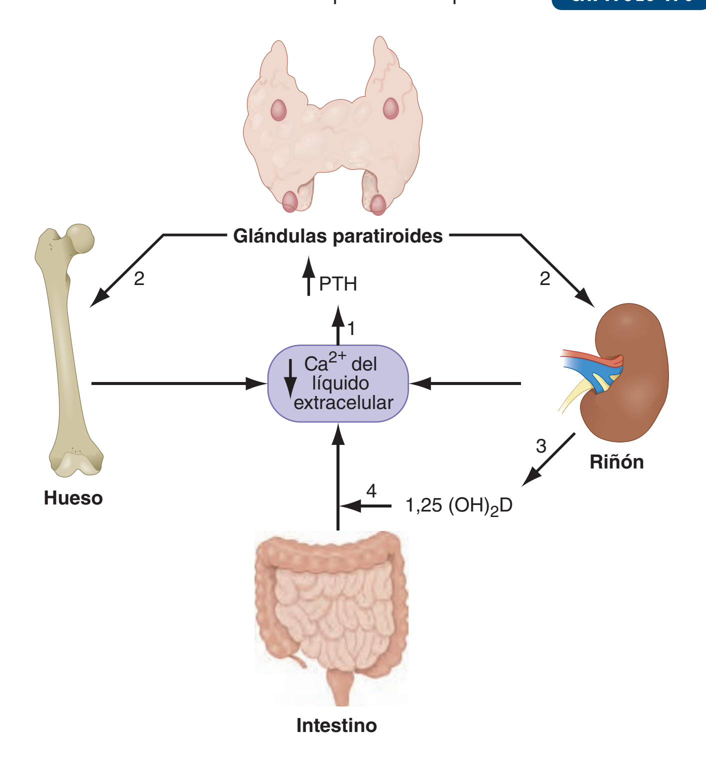


FIGURA 176-1 Mecanismos de retroalimentación que mantienen las concentraciones extracelulares de calcio dentro de límites fisiológicos reducidos [8.9 a 10.1 mg/100 mL (2.2 a 2.5 mM)]. Una disminución del calcio ionizado (Ca^{2+}) extracelular (ECF) desencadena un incremento en la secreción de hormona paratiroidea (PTH) (1) mediante la activación del receptor sensor de calcio en las células paratiroideas. La PTH, a su vez, produce un incremento de la reabsorción tubular de calcio por el riñón (2) y resorción de calcio por el hueso (2) y también estimula la producción renal de $1,25(OH)_2D$ (3). La $1,25(OH)_2D$, a su vez, tiene una acción principal sobre el intestino para aumentar la absorción de calcio (4). En conjunto, estos mecanismos homeostáticos permiten restablecer las concentraciones normales del calcio sérico.

destrucción ósea local en el mieloma y el carcinoma mamario; activación de linfocitos que lleva a la liberación de citocinas en el mieloma y en el linfoma; o una mayor biosíntesis de $1,25(OH)_2D$ en el linfoma.

Otros trastornos diversos se han relacionado con la hipercalcemia, entre ellos: sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, que originan un aumento en la biosíntesis de $1,25(OH)_2D$; la intoxicación de vitamina D por la ingestión crónica de grandes dosis de vitaminas (50 a 100 veces las necesidades fisiológicas); tratamiento con litio, lo que origina hiperfuncionamiento de las glándulas paratiroideas; e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) debida a una herencia autosómica dominante de una mutación inactivante en el receptor sensible al calcio, lo que origina una secreción inadecuadamente normal o incluso elevada de PTH, a pesar de la hipercalcemia, y una mejor resorción del calcio renal. El hiperparatiroidismo secundario grave asociado con nefropatía terminal puede evolucionar a hipertiroidismo terciario, en el cual la hipersecreción de PTH se vuelve autónoma, ocasiona hipercalcemia y ya no responde al tratamiento farmacológico.

CUADRO 176-1 Clasificación de las causas de hipercalcemia

- I. Relacionadas con las paratiroides
  - A. Hiperparatiroidismo primario
    - 1. Adenomas solitarios o raramente carcinoma
    - 2. Neoplasia endocrina múltiple
  - B. Tratamiento con litio
  - C. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- II. Relacionadas con cáncer
  - A. Tumor sólido con mediación humoral de la hipercalcemia (carcinoma epidermoide de pulmón y riñón)
  - B. Tumor sólido con metástasis (mama)
  - C. Cáncer hematológico (mieloma múltiple, linfoma, leucemia)
- III. Relacionadas con la vitamina D
  - A. Intoxicación por vitamina D
  - B. ↑ $1,25(OH)_2D$; sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
  - C. ↑ $1,25(OH)_2D$; metabolismo alterado de $1,25(OH)_2D$ por deficiencia de 24-hidroxilasa
- IV. Relacionadas con un alto recambio óseo
  - A. Hipertiroidismo
  - B. Inmovilización
  - C. Tiazidas
  - D. Intoxicación por vitamina A
  - E. Necrosis grasa
- V. Relacionadas con insuficiencia renal
  - A. Hiperparatiroidismo secundario o terciario
  - B. Intoxicación por aluminio
  - C. Síndrome de la leche y los alcalinos

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo leve a moderado es asintomática, aun cuando la enfermedad afecte los riñones y el sistema esquelético. Los enfermos a menudo tienen hipercalciuria y poliuria y puede depositarse calcio en el parénquima renal (nefrocalcinosis) o formar cálculos de oxalato de calcio. La lesión esquelética característica es la osteopenia o la osteoporosis; raras veces, el trastorno más grave osteítis fibrosa quística, se presenta como una manifestación de un hiperparatiroidismo más grave de larga evolución. El aumento de la resorción ósea afecta sobre todo al hueso cortical más que al trabecular. La hipercalcemia puede ser intermitente o persistente y el fosfato sérico suele estar bajo pero puede ser normal.

Diagnóstico

El hiperparatiroidismo primario se confirma al demostrar una concentración de PTH inadecuadamente alta para el grado de hipercalcemia. La hipercalciuria ayuda a distinguir este trastorno de la FHH, en la cual las concentraciones de PTH suelen estar dentro de límites normales y la concentración urinaria de calcio es baja. La diferenciación entre el hiperparatiroidismo primario y la FHH es importante debido a que la última no responde a la cirugía de la paratiroides. Las concentraciones de PTH son bajas en la hipercalcemia por cáncer (cuadro 176-2).

El calcio sérico total debe corregirse cuando la albúmina en suero es anormal [la corrección consiste en añadir 0.2 mM (0.8 mg/100 mL) a la concentración sérica de calcio por cada 1 g/100 mL de

CUADRO 176-2 Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia: criterios de laboratorio

	Sangre[a]			
	Ca	P_i	$1,25(OH)_2D$	iPTH
Hiperparatiroidismo primario	↑	↓	↑↔	↑(↔)
Hipercalcemia relacionada con cáncer:				
Hipercalcemia humoral	↑↑	↓	↓↔	↓
Destrucción local (metástasis osteolíticas)	↑	↔	↓↔	↓

[a] Los símbolos entre paréntesis se refieren a valores que raras veces se observan en la enfermedad específica.
Abreviaturas: P_i, fosfato inorgánico; iPTH, hormona paratiroidea inmunorreactiva.
Fuente: JT Potts Jr: HPMI-12, p. 1911.

concentración sérica de albúmina por debajo de 4.1 g/100 mL o lo contrario para un incremento en la albúmina]. De forma alternativa, se puede cuantificar el calcio ionizado. Los análisis de tercera generación de PTH deben utilizarse para cuantificar la PTH, en especial en pacientes con daño renal.

TRATAMIENTO HIPERCALCEMIA

El tipo de tratamiento se basa en la gravedad de la hipercalcemia y en las características de los síntomas asociados. En el cuadro 176-3 se muestran las recomendaciones generales que se

CUADRO 176-3 Tratamiento para la hipercalcemia grave

Tratamiento	Inicio de acción	Duración de la acción	Ventajas	Desventajas
Hidratación con solución salina (≤6 L/día)	Horas	Durante la infusión	Rehidrata; acción rápida	Sobrecarga de volumen; alteraciones electrolíticas
Diuresis forzada (furosemida junto con hidratación intensiva)	Horas	Durante el tratamiento	Acción rápida	Es necesaria la vigilancia para evitar la deshidratación
Pamidronato 30-90 mg IV durante 4 h	1 a 2 días	10 a 14 días	Alta potencia; inicio de acción intermedia	Fiebre en 20% ↓ Ca, ↓fosfato, ↓Mg, raras veces necrosis de la mandíbula
Zolendronato 4-8 mg IV durante 15 min	1 a 2 días	>3 semanas	Alta potencia; acción prolongada; infusión rápida	Menores: fiebre; raras veces ↓Ca, ↓ fosfato, necrosis de la mandíbula
Calcitonina (2-8 U/kg SC cada 6 a 12 h)	Horas	1 a 2 días	Inicio rápido	Efecto limitado; taquifilaxia rápida
Glucocorticoides (prednisona 10 a 25 mg orales cada 6 h)	Días	Días a semanas	Útil en el mieloma, linfoma, CA de mama, sarcoide, intoxicación por vitamina D	Efectos limitados a determinados trastornos; efectos secundarios de glucocorticoides
Diálisis	Horas	Durante su uso: 2 días	Útil en la insuficiencia renal; efecto inmediato	Procedimiento complejo

aplican al tratamiento de la hipercalcemia grave [concentraciones >3.2 mmol/L (>13 mg/100 mL)] por cualquier causa.

En los individuos con hiperparatiroidismo primario grave, debe realizarse de manera rápida la paratiroidectomía quirúrgica. La enfermedad asintomática no siempre necesita tratamiento quirúrgico; entre las indicaciones quirúrgicas habituales se encuentran edad <50, nefrolitiasis, depuración de creatinina <60 mL/min, reducción de la masa ósea (puntuación T <−2.5) o calcio sérico >0.25 mmol/L (>1 mg/100 mL) por arriba del intervalo normal. Se puede utilizar un método lo menos invasivo posible cuando la localización mediante SPECT (*single-photon emission cumputed tomography*, tomografia computarizada por emisión de fotón único) con sestamibi o la ecografía del cuello demuestran un adenoma solitario y se dispone de análisis de PTH transoperatorios. De lo contrario, es necesario explorar el cuello. Se recomienda la cirugía en un centro con experiencia en intervenciones de paratiroides. El tratamiento posoperatorio exige la vigilancia rigurosa del calcio y el fósforo, debido a que es frecuente la hipocalcemia transitoria. Se administra calcio complementario en la hipocalcemia sintomática.

La hipercalcemia por cáncer se controla con el tratamiento del tumor subyacente. Se puede utilizar la hidratación adecuada y los bisfosfonatos parenterales para reducir las concentraciones de calcio. El control a largo plazo de la hipercalcemia es difícil, a menos que la causa subyacente pueda ser eliminada.

No se recomienda algún tratamiento en la FHH. El hiperparatiroidismo secundario debe tratarse mediante la restricción de fosfatos, el empleo de antiácidos no absorbibles o sevelamer y calcitriol. En el hiperparatiroidismo terciario es necesaria la paratiroidectomía.

HIPOCALCEMIA

La hipocalcemia crónica es menos frecuente que la hipercalcemia pero suele ser sintomática y debe tratarse. Los síntomas consisten en parestesias periféricas y periorales, espasmos musculares, espasmo carpopedal, tetania, espasmo laríngeo, convulsiones y paro respiratorio. Puede incrementarse la presión intracraneal y aparecer papiledema en el caso de una hipocalcemia crónica, y otras manifestaciones pueden incluir irritabilidad, depresión, psicosis, cólicos intestinales y absorción deficiente crónica. Los signos de Chvostek y Trousseau a menudo son positivos y el intervalo QT es prolongado. Tanto la hipomagnesemia como la alcalosis disminuyen el umbral para la tetania.

Etiología

La hipocalcemia transitoria a menudo se presenta en pacientes en estado crítico con quemaduras, septicemia e insuficiencia renal aguda; después de la transfusión de sangre con citrato, o por medicamentos como la protamina y la heparina. La hipoalbuminemia puede reducir el calcio sérico por debajo de lo normal, aunque las concentraciones de calcio ionizado permanezcan normales. La corrección previamente mencionada (véase “Hipercalcemia”) a veces se utiliza para valorar si la concentración sérica de calcio es anormal cuando las proteínas séricas están en cifras bajas. La alcalosis aumenta la fijación de calcio a las proteínas y en este contexto debe utilizarse la cuantificación directa de calcio ionizado.

Las causas de la hipocalcemia pueden dividirse en aquellas en las que no hay PTH (hipoparatiroidismo hereditario o adquirido o hipomagnesemia), en las que la PTH es ineficaz (insuficiencia renal crónica, deficiencia de vitamina D, tratamiento anticonvulsivante, absorción intestinal deficiente o pseudohipoparatiroidismo) o en las que hay resistencia ósea a la PTH (hiperfosfatemia aguda y grave en lisis tumoral, insuficiencia renal aguda o rabdomiólisis; síndrome de hueso hambriento posparatiroidectomía). Las formas más frecuentes de hipocalcemia grave crónica son el hipoparatiroidismo autoinmunitario y el hipoparatiroidismo posquirúrgico después de una cirugía de cuello. La insuficiencia renal crónica está asociada con hipocalcemia leve compensada por un hiperparatiroidismo secundario. No está clara la causa de la hipocalcemia asociada a la pancreatitis aguda.

TRATAMIENTO HIPOCALCEMIA

La hipocalcemia sintomática puede tratarse con gluconato de calcio por vía intravenosa (carga de 1 a 2 g IV durante 10 a 20 min seguida de la infusión de 10 frascos de gluconato de calcio al 10% diluido en 1 L de solución glucosada al 5% y se administra mediante una infusión en una dosis de 30 a 100 mL/h). Para el tratamiento de la hipocalcemia crónica se necesita un preparado de calcio oral, por lo general con un preparado a base de vitamina D. En el hipoparatiroidismo se requiere la administración de calcio (1 a 3 g/día) y calcitriol (0.25 a 1 μg/día), que se ajusta de acuerdo con las concentraciones séricas de calcio y la excreción urinaria. Puede necesitarse el restablecimiento de las reservas de magnesio para contrarrestar la hipocalcemia en el contexto de una hipomagnesemia grave.

HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia leve no suele acompañarse de síntomas clínicos. En la hipofosfatemia grave, los pacientes pueden tener debilidad muscular, entumecimiento, parestesias y confusión. En ocasiones surge rabdomiólisis durante la hipofosfatemia de evolución rápida. La insuficiencia respiratoria puede obedecer a una debilidad muscular del diafragma.

Etiología

Las causas de la hipofosfatemia son: disminución de la absorción intestinal (deficiencia de vitamina D, antiácidos fijadores de fósforo, absorción deficiente); pérdidas urinarias (hiperparatiroidismo, estados de hiperglucemia, raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, osteomalacia oncógena, alcoholismo o determinadas toxinas), y desplazamientos de fósforo desde los compartimientos extracelulares hasta los intracelulares (administración de insulina en la cetoacidosis diabética o por la hiperalimentación o la reanudación de la alimentación en un paciente desnutrido). En los síndromes de pérdida primaria grave de fosfato renal (raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, osteomalacia oncógena), la hormona fosfatonina FGF23 (*fibroblast growth factor* 23, factor de crecimiento fibroblástico 23), desempeña una función importante en la patogenia.

TRATAMIENTO HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia leve puede reemplazarse por vía oral con leche, bebidas gaseosas o Neutra-Phos o K-Phos (hasta 2 g/día en dosis fraccionadas). En la hipofosfatemia grave (0.75 mmol/L [<2.0 mg/100 mL]), se puede administrar fosfato intravenoso en dosis iniciales de 0.2 a 0.8 mmol/kg de fósforo elemental durante 6 h. La pérdida de fosfato corporal total no puede predecirse a partir de las concentraciones séricas de fosfato; por lo tanto, se necesita de una vigilancia cuidadosa del tratamiento. La hipocalcemia debe corregirse en primer lugar y la dosis reducirse en 50% en la hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio y fosfato se deben cuantificar cada 6 a 12 h; tienen que evitarse límites séricos del producto de calcio × fosfato >50.

HIPERFOSFATEMIA

En los adultos, la hiperfosfatemia se define como una concentración >1.8 mmol/L (>5.5 mg/100 mL). Las causas más frecuentes son insuficiencia renal aguda y crónica, pero también puede observarse en caso de hipoparatiroidismo, intoxicación de vitamina D, acromegalia, acidosis, rabdomiólisis y hemólisis. Las consecuencias clínicas de la hiperfosfatemia grave son la hipocalcemia y el depósito de fosfato de calcio en los tejidos. Dependiendo de la localización de las calcificaciones hísticas, pueden resultar complicaciones graves crónicas o agudas (p. ej., nefrocalcinosis, arritmias cardiacas). El tratamiento consiste en tratar el trastorno subyacente y limitar la ingestión de fósforo alimentario y su absorción. Se pueden utilizar fijadores de fosfato de aluminio orales o sevelamer y se debe pensar en la hemodiálisis en los casos graves.

HIPOMAGNESEMIA

La hipomagnesemia por lo general indica agotamiento importante del magnesio corporal total. La debilidad muscular, los intervalos PR y QT prolongados y las arritmias cardiacas son las manifestaciones más frecuentes de la hipomagnesemia. El magnesio es importante para la secreción eficaz de PTH lo mismo que para la reactividad renal y ósea a la PTH. Por lo tanto, la hipomagnesemia suele asociarse a hipocalcemia.

Etiología

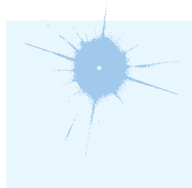
La hipomagnesemia por lo general se debe a un trastorno en el control renal o intestinal del magnesio y se clasifica como primaria (hereditaria) o secundaria (adquirida). Las causas hereditarias incluyen tanto trastornos de la absorción (poco común) como de pérdida renal (p. ej., síndromes de Bartter y Gitelman). Las causas secundarias son mucho más frecuentes; la eliminación urinaria de magnesio se debe a expansión del volumen, hipercalcemia, diuresis osmótica, diuréticos de asa, alcohol, aminoglucósidos, cisplatino, ciclosporina y anfotericina B, en tanto que la eliminación gastrointestinal de magnesio con más frecuencia es resultado de vómito y diarrea.

TRATAMIENTO HIPOMAGNESEMIA

Para la deficiencia leve, la sustitución oral en dosis fraccionadas que ascienden a un total de 20 a 30 mmol/día (40 a 60 meq/día) es eficaz, aunque puede sobrevenir diarrea. La administración parenteral de magnesio suele ser necesaria ante concentraciones séricas <0.5 mmol/L (<1.2 mg/100 mL), con una infusión continua de cloruro de magnesio por vía intravenosa para administrar 50 mmol/día durante un periodo de 24 h (dosis reducida en 50 a 75% en la insuficiencia renal). El tratamiento puede ser necesario por varios días, con el objetivo de llenar los sitios de almacenamiento hístico de magnesio; el Mg sérico debe vigilarse cada 12 a 24 h durante el tratamiento. Deben tratarse al mismo tiempo otras alteraciones electrolíticas. A los pacientes con convulsiones asociadas o arritmias agudas se les puede administrar 1 a 2 g de sulfato de magnesio IV durante 5 a 10 min.

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia es poco común, pero puede presentarse en la insuficiencia renal cuando los pacientes están tomando antiácidos que contienen magnesio, laxantes, enemas o infusiones o en personas con rabdomiólisis aguda. El signo clínico de hipermagnesemia que se detecta con más facilidad es la desaparición de los reflejos tendinosos profundos, pero puede haber hipocalcemia, hipotensión, parálisis de los músculos respiratorios, bloqueo cardiaco completo y paro cardiaco. El tratamiento comprende la suspensión del preparado, limpiar los intestinos de residuos tóxicos de laxantes o antiácidos con enemas libres de antiácidos o catárticos, la diálisis contra un baño bajo en magnesio o, si se asocia a complicaciones que ponen en peligro la vida, 100 a 200 mg de calcio elemental por vía intravenosa durante 1 a 2 h.



Para una revisión más detallada, véase Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM: Hueso y metabolismo mineral en salud y enfermedad, cap. 423, p. 2454; Khosla S: Hipercalcemia e hipocalcemia cap. 65, p. 313, y Potts JT Jr, Jüppner H: Trastornos de la glándula paratiroides y homeostasis del calcio, cap. 424, p. 2466, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

177 Osteoporosis y osteomalacia

OSTEOPOROSIS

La *osteoporosis* se define como una reducción de la fuerza ósea que ocasiona un riesgo aumentado de fracturas. Se define en términos operativos como una densidad ósea que desciende 2.5 SD por debajo de la media en el caso de un individuo normal joven (una calificación T <–2.5). Los pacientes con una calificación T <1.0 (osteopenia) tienen una baja densidad ósea y corren un mayor riesgo de osteoporosis. Los sitios más frecuentes de fracturas relacionadas con la osteoporosis son las vértebras, la cadera y la parte distal del radio.

La osteoporosis es una condición común en la vejez; las mujeres se encuentran en un riesgo particularmente alto. En Estados Unidos, 8 millones de mujeres y 2 millones de varones tienen osteoporosis; además 18 millones tienen osteopenia. La incidencia anual de fracturas relacionadas con osteoporosis es al menos de 2 millones; casi la mitad de ellas son fracturas por aplastamiento vertebral, seguida en frecuencia por las fracturas de cadera y muñeca. Las fracturas de cadera están asociadas con morbilidad importante (tromboembolismo) y una mortalidad de 5 a 20% en un año.

Etiología

La baja densidad ósea puede deberse a una masa ósea máxima baja o al aumento de la pérdida de hueso. En el cuadro 177-1 se enuncian los factores de riesgo para una fractura osteoporótica, en tanto que en el cuadro 177-2 se señalan las enfermedades relacionadas con la osteoporosis. Determinados fármacos, sobre todo glucocorticoides, ciclosporina, fármacos citotóxicos, tiazolidinedionas, anticonvulsivos, aluminio, heparina, levotiroxina en exceso, agonistas de GnRH e inhibidores de aromatasa también tienen efectos nocivos sobre el esqueleto.

Manifestaciones clínicas

Los individuos con múltiples fracturas vertebrales por aplastamiento pueden sufrir reducción de la estatura, cifosis y dolor secundario por la alteración biomecánica de la columna vertebral. Algunas fracturas torácicas se asocian a neumopatía restrictiva, en tanto que las fracturas lumbares a veces se asocian a síntomas abdominales o compresión nerviosa que origina ciática.

CUADRO 177-1 Factores de riesgo para fracturas por osteoporosis

No modificables	Deficiencia de estrógenos
Antecedente personal de fractura en la edad adulta	Menopausia temprana (<45 años) u ovariectomía bilateral
Antecedente de fractura en parientes de primer grado	Amenorrea premenopáusica prolongada (>1 año)
Género femenino	Bajo consumo de calcio
Edad avanzada	Alcoholismo
Raza caucásica	Alteración de la capacidad visual pese a la corrección adecuada
Demencia	
Potencialmente modificables	Caídas recurrentes
Tabaquismo actual	Actividad física inadecuada
Bajo peso corporal [<58 kg]	Salud deficiente/fragilidad

CUADRO 177-2 Condiciones, enfermedades y medicamentos que contribuyen a la osteoporosis y las fracturas

Factores de estilo de vida		
Abuso de alcohol	Consumo elevado de sal	Caídas
Consumo bajo de calcio	Actividad física inadecuada	Delgadez extrema
Insuficiencia de vitamina D	Inmovilización	Fracturas previas
Exceso de vitamina A	Tabaquismo (activo o pasivo)	
Factores genéticos		
Fibrosis quística	Homocistinuria	Osteogénesis imperfecta
Síndrome de Ehlers-Danlos	Hipofosfatasia	Antecedente de fractura de cadera en los padres
Enfermedad de Gaucher	Hipercalciuria idiopática	Porfiria
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno	Síndrome de Marfan	Síndrome de Riley-Day
Hemocromatosis	Síndrome del cabello ensortijado de Menke	
Estados hipogonadales		
Insensibilidad a los andrógenos	Hiperprolactinemia	Amenorrea del atleta
		Panhipopituitarismo
Anorexia nervosa y bulimia	Menopausia prematura	
	Insuficiencia ovárica prematura	
Síndrome de Turner y Klinefelter		
Trastornos endócrinos		
Insuficiencia suprarrenal	Síndrome de Cushing	Adiposidad central
Diabetes mellitus (tipo 1 y 2)	Hiperparatiroidismo	Tirotoxicosis
Trastornos gastrointestinales		
Enfermedad celíaca	Enfermedad inflamatoria intestinal	Cirrosis biliar primaria
Bypass gástrico	Malabsorción	
Cirugía gastrointestinal	Enfermedad pancreática	
Trastornos hematológicos		
Mieloma múltiple	Gammapatías monoclonales	Enfermedad de células falciformes
Hemofilia	Leucemia y linfomas	Mastocitosis sistémica
Talasemia		
Enfermedades reumatológicas y autoinmunitarias		
Espondilitis anquilosante	Lupus	Artritis reumatoide
Otras enfermedades reumáticas y autoinmunitarias		

(*continúa*)

CUADRO 177-2 Condiciones, enfermedades y medicamentos que contribuyen a la osteoporosis y las fracturas		
Trastornos del sistema nervioso central		
Epilepsia	Enfermedad de Parkinson	Evento vascular cerebral
Esclerosis múltiple	Lesión medular	
Diversos trastornos y enfermedades		
SIDA/VIH	Falla cardiaca congestiva	Enfermedad ósea postransplante
Alcoholismo	Depresión	Sarcoidosis
Amiloidosis	Enfermedad renal terminal	Pérdida de peso
Acidosis metabólica crónica	Hipercalciuria	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Escoliosis idiopática	
	Distrofia muscular	
Fármacos		
Aluminio (en antiácidos)	Glucocorticoides (≥5 mg/d de prednisona o equivalente por ≥3 meses)	Tamoxifeno (uso premenopáusico)
Anticoagulantes (heparina)	Agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina	Tiazolidinedionas (como pioglitazona y rosiglitazona)
Anticonvulsivantes	Litio	Hormonas tiroideas (en exceso)
Inhibidores de aromatasa	Metortexato	Nutrición parenteral
Barbituratos	Inhibidores de la bomba de protones	
Fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	
Ciclosporina A y tacrolimús		
Depo-medroxiprogesterona (anticoncepción premenopáusica)		

Fuente: Tomado de 2014 National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide para la Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. © National Osteoporosis Foundation.

La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) se ha convertido en la norma de referencia para determinar la densidad ósea. Se recomienda la detección sistemática de osteoporosis en las mujeres de 65 años de edad o más y en las mujeres de 60 años de edad que tienen un mayor riesgo. En el cuadro 177-3 se resumen las indicaciones para la medición de la masa ósea. Los estudios generales de laboratorio comprenden biometría hemática completa, determinación de calcio sérico y en orina de 24 h, concentración de 25(OH)D y pruebas de funcionamiento renal y hepático. Otras pruebas se basan en la sospecha clínica y pueden incluir hormona estimulante de la tiroides (TSH), cortisol libre urinario, hormona paratiroidea (PTH), electroforesis en suero y orina y concentraciones de testosterona (en varones). Las pruebas de anticuerpo transglutaminasa permiten identificar la enfermedad celiaca asintomática. Los marcadores de la resorción ósea (p. ej., N-telopéptido de enlace cruzado en la orina) ayudan a detectar una respuesta inicial al tratamiento antirresorción si se cuantifican antes y cuatro a seis meses después de iniciar el tratamiento.

TRATAMIENTO OSTEOPOROSIS

Consiste en atender las fracturas agudas, modificar los factores de riesgo y resolver cualquier trastorno subyacente que conduzca a una reducción de la masa ósea.

CUADRO 177-3 Indicaciones para pruebas de densidad mineral
Considerar prueba de BMD en los siguientes individuos:
• Mujeres > 65 años y varones > 70 años, sin considerar sus factores de riesgo clínicos
• Mujeres posmenopáusicas jóvenes, mujeres en la transición menopáusica y varones de 50-69 años con factores de riesgo clínico para fractura
• Adultos que tuvieron una fractura después de los 50 años de edad
• Adultos con una condición (p. ej., artritis reumatoide) o que tomen medicamentos (p. ej., glucocorticoides en una dosis diaria ≥5 mg de prednisona o equivalente por ≥3 meses) asociados con menor masa ósea o con pérdida ósea

Abreviatura: BMD, densidad mineral ósea

Fuente: Tomado de 2014 National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide para la Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. © National Osteoporosis Foundation.

El tratamiento se decide con base en los factores de riesgo individuales, pero en general se recomienda el tratamiento activo si la calificación T es ≤2.5. La disminución de los factores de riesgo es una parte fundamental del tratamiento; se debe motivar la interrupción del tabaquismo y el menor consumo de alcohol; suspender los fármacos agresivos o disminuir su dosis (p. ej., glucocorticoides), así como establecer un programa de ejercicio y estrategias para la prevención de caídas. En todos los pacientes con osteoporosis se debe iniciar la administración oral de calcio (1 a 1.2 g/día de calcio elemental en dosis fraccionadas) y vitamina D (400 a 800 UI/día). Se debe verificar el estado adecuado de la vitamina D cuantificando 25(OH)D sérica, cuya concentración debe ser de al menos 75 nmol/L (30 ng/mL). Algunos individuos pueden necesitar mayores suplementos de vitamina D que los recomendados previamente. La exposición moderada al sol también genera vitamina D, aunque recomendar la exposición en exteriores es controversial debido a los riesgos de cáncer de piel. Los bisfosfonatos (alendronato, 70 mg orales cada semana; risedronato, 35 mg orales cada semana; ibandronato, 150 mg VO cada mes o 3 mg IV cada tres meses; ácido zoledrónico, 5 mg IV cada año) inhiben la resorción ósea, aumentan la densidad ósea y disminuyen la frecuencia de fracturas. Los bisfosfonatos orales no se absorben bien y deben administrarse por la mañana con el estómago vacío y con 0.25 L de agua. Los bifosfonatos a largo plazo pueden estar asociados con fracturas atípicas del fémur; una recomendación tentativa es limitar el tratamiento a 5 años. La osteonecrosis de la mandíbula es una complicación poco común del tratamiento con bifosfonatos, observada principalmente con altas dosis IV de ácido zoledrónico o pamidronato administradas en pacientes con cáncer. El estrógeno disminuye la tasa de reabsorción ósea, pero debe tenerse cuidado al considerar el tratamiento en el contexto de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama. El raloxifeno (60 mg/día VO), un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), es fármaco antiresortivo alternativo que puede administrarse en vez de los estrógenos. Éste aumenta la densidad ósea y disminuye el colesterol total y el de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) sin estimular la hiperplasia endometrial, aunque puede desencadenar bochornos. Un nuevo fármaco antiresortivo es el denosumab, un anticuerpo monoclonal contra RANKL (*nuclear factor kappa-B ligand*), un factor de diferenciación osteoclástico; está aprobado para pacientes en riesgo alto de fractura y se administra como una inyección dos veces al año (60 mg subcutáneos cada seis meses). La experiencia clínica con denosumab es aún limitada.

El único fármaco disponible que induce la *formación* ósea es la teripatida [PTH(1-34)] 20 μg vía subcutánea cuatros veces al día. Está indicada para el tratamiento de osteoporosis grave por un máximo de dos años. La terapia con teripatida debe continuarse con un fármaco antiresortivo para prevenir la pérdida rápida del hueso formado recientemente.

OSTEOMALACIA

Etiología

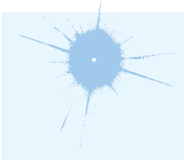
La mineralización anormal de la matriz orgánica del tejido óseo produce *osteomalacia*. La forma infantil de osteomalacia se llama raquitismo. La osteomalacia es consecuencia de un aporte inadecuado o una absorción deficiente de vitamina D (insuficiencia pancreática crónica, gastrectomía, absorción deficiente) y trastornos del metabolismo de la vitamina D (tratamiento anticonvulsivo, insuficiencia renal crónica, trastornos genéticos de la activación o de la acción de la vitamina D). La osteomalacia también puede ser ocasionada por hipofosfatemia de larga duración, que puede deberse a pérdida renal de fosfato (p. ej., raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X u osteomalacia oncógena) o al uso excesivo de fijadores de fosfato.

Manifestaciones clínicas

En ocasiones, las deformidades esqueléticas se pasan por alto hasta que ocurren fracturas después de traumatismos mínimos. Los síntomas comprenden dolor esquelético difuso e hipersensibilidad ósea y pueden ser sutiles. La debilidad muscular proximal es una característica de la deficiencia de la vitamina D y puede semejar a los trastornos musculares primarios. Una disminución de la densidad ósea por lo general se asocia a pérdida de las trabéculas y adelgazamiento de las cortezas. Los datos radiográficos característicos son bandas radiolúcidas (zonas de lucidez o pseudofracturas) que fluctúan desde algunos milímetros hasta varios centímetros de longitud, por lo general perpendiculares a la superficie del fémur, la pelvis y la escápula. Los cambios en las concentraciones séricas de calcio, fósforo, 25(OH)D y 1,25$(OH)_2$D varían con la causa. La prueba más específica para la deficiencia de vitamina D en un sujeto por lo demás sano es una concentración sérica baja de 25(OH)D. Incluso, la deficiencia moderada de vitamina D origina un hiperparatiroidismo secundario compensador que se caracteriza por un aumento de las concentraciones de PTH y de fosfatasa alcalina, hiperfosfaturia y concentraciones bajas de fosfato en suero. Con el avance de la osteomalacia, se puede desarrollar hipocalcemia por la movilización alterada de calcio de los huesos no mineralizados. Pueden conservarse las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D, lo que refleja la regulación por incremento de la actividad de la 1α-hidroxilasa.

TRATAMIENTO OSTEOMALACIA

En la osteomalacia por deficiencia de vitamina D [25(OH)D en suero <50 nmol/L (< 20 ng/mL)], se administra vitamina D_2 (ergocalciferol) VO en dosis de 50 000 UI cada semana durante ocho semanas, seguida de un tratamiento de mantenimiento con 800 UI al día. En la osteomalacia por absorción deficiente se necesitan dosis más altas de vitamina D (hasta 50 000 UI/día VO o 250 000 UI IM cada dos años). En los pacientes que toman anticonvulsivos o en aquellos con trastornos de la activación anormal de la vitamina D, se debe administrar vitamina D en dosis que mantengan las concentraciones séricas de calcio y de 25(OH)D dentro de los límites normales. El calcitriol (0.25 a 0.5 μg/día VO) es eficaz para tratar la hipocalcemia o la osteodistrofia causada por la insuficiencia renal crónica. La deficiencia de vitamina D siempre debe sustituirse junto con la administración complementaria de calcio (1.5 a 2.0 g de calcio elemental al día). Las determinaciones séricas y urinarias de calcio son eficaces para el seguimiento de la resolución de la deficiencia de vitamina D, con una meta de excreción de calcio en orina de 24 h de 100 a 250 mg/24 h.



Para una revisión más detallada, véase Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM: Hueso y metabolismo mineral en salud y enfermedad, cap. 423, p. 2454; y Lindsay R, Cosman F: Osteoporosis, cap. 425, p. 2488, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

178 Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

La hiperlipoproteinemia se caracteriza por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia aislada, o ambas. En el cuadro 178-1 se resumen las causas genéticas de la hiperlipoproteinemia. Problemas como diabetes mellitus, obesidad, consumo de alcohol, anticonceptivos orales, glucocorticoides, nefropatías, hepatopatías e hipotiroidismo pueden ocasionar hiperlipoproteinemias secundarias o agravar estados hiperlipoproteinémicos subyacentes.

Los análisis estándar de lipoproteínas permiten valorar el colesterol total, el colesterol HDL y los triglicéridos; para el cálculo de las concentraciones de colesterol LDL se emplea la siguiente ecuación: colesterol LDL = colesterol total – colesterol HDL – (triglicéridos/5). La concentración de colesterol de las LDL puede estimarse con este método sólo si los triglicéridos tienen cifras <4.0 mmol/L (<350 mg/100 mL). Tanto las concentraciones de colesterol de las LDL como de las HDL disminuyen en forma temporal durante varias semanas después de un infarto de miocardio o de estados inflamatorios agudos, pero pueden cuantificarse con precisión si se obtiene sangre en las primeras 8 h después del suceso.

HIPERCOLESTEROLEMIA AISLADA

Las concentraciones altas de colesterol total plasmático en ayunas [>5.2 mmol/L (>200 mg/100 mL)] en pacientes con concentraciones normales de triglicéridos casi siempre se asocian a mayores concentraciones de colesterol de las LDL en plasma. Los incrementos del colesterol de las LDL pueden deberse a defectos de un solo gen, trastornos polígenos o a los efectos secundarios de otros estados patológicos.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La hipercolesterolemia familiar (*familial hypercholesterolemia*, FH) es un trastorno genético codominante y se debe a mutaciones en el gen para el receptor de LDL. Las concentraciones plasmáticas de LDL están elevadas al nacer y permanecen así durante toda la vida. En los adultos heterocigotos no tratados, las concentraciones de colesterol total fluctúan entre 7.1 y 12.9 mmol/L (275 a 500 mg/100 mL). Es típico que las concentraciones plasmáticas de triglicéridos se mantengan normales en tanto que las concentraciones de colesterol de las HDL están normales o reducidas. Los heterocigotos, sobre todo los varones, son propensos a la aterosclerosis acelerada y a la coronariopatía (CAD) prematura. Son frecuentes los *xantomas tendinosos* (muy a menudo en el tendón de Aquiles y en los tendones extensores de los nudillos), los *xantomas tuberosos* (nódulos más blandos e indoloros en los tobillos y los glúteos) y los *xantelasmas* (depósitos en los párpados). En el estado homocigoto, la FH ocasiona aterosclerosis grave durante la infancia.

DEFECTO FAMILIAR EN LA APO B-100

Este trastorno autosómico dominante altera la biosíntesis o la función de la apo B-100 y con ello disminuye la afinidad por el receptor de LDL, retrasa el catabolismo de las LDL y ocasiona una fenocopia de la FH.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLÍGENA

La mayor parte de la hipercolesterolemia moderada (<9.1 mmol/L [<350 mg/100 mL]) se origina por una interacción de múltiples defectos genéticos y factores ambientales como alimentación, edad y ejercicio. Las concentraciones plasmáticas de HDL y triglicéridos son normales y no se presentan xantomas.

TRATAMIENTO HIPERCOLESTEROLEMIA AISLADA

El tratamiento de todos estos trastornos comprende la restricción del colesterol de los alimentos y la administración de inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (estatinas). Los inhibidores de la absorción de colesterol y los fijadores de ácidos biliares o el ácido nicotínico también son necesarios (cuadro 178-2).

CUADRO 178-1 Hiperlipoproteinemias primarias causadas por mutaciones conocidas de un solo gen

Trastorno genético	Proteína defectuosa (gen)	Lipoproteína con elevación	Manifestaciones clínicas	Transmisión genética	Incidencia estimada
Hipertrigliceridemia					
Deficiencia de lipoproteínas lipasa	LPL (*LPL*)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	~1/1 000 000
Deficiencia familiar de apo CII	Apo CII (*APOC2*)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Deficiencia de Apo A-V	Apo A-V (*APOA5*)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Deficiencia de GPIHBP1	*GPIHBP1*	Quilomicrones	Xantomas eruptivos, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Hiperlipidemia combinada					
Deficiencia familiar de lipasa hepática	Lipasa hepática (*LIPC*)	Remanentes de VLDL, HDL	Pancreatitis, CHD	AR	<1/1 000 000
Disbetalipoproteinemia familiar	ApoE (*APOE*)	Remanentes de quilomicrones, remanentes de VLDL	Xantomas palmares y tuberosos eruptivos, CHD, PVD	AR	~1/10 000
Hipercolesterolemia					
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL (*LDLR*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	~1/250 a 1/500
Defecto familiar de apoB-100	ApoB-100 (*APOB*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	<~1/1 500
hipercolesterolemia autosómica dominante, tipo 3	PCSK9 (*PCSK9*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	<1/1 000 000
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	ARH (*LDLRAP*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AR	<1/1 000 000
Sitosterolemia	*ABCG5* o *ABCG8*	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AR	<1/1 000 000

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; apo, apolipoproteína; AR, autosómico recesivo; ARH, hipercolesterolemia autosómica recesiva; CHD, cardiopatía coronaria; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipoproteínas lipasa; PVD, enfermedad vascular periférica; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

CUADRO 178-2 Resumen de los principales fármacos aprobados para el tratamiento de la dislipidemia

Fármaco	Principal indicación	Dosis inicial	Dosis máxima	Mecanismo de acción	Efectos secundarios comunes
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)	Elevación de LDL-C; incremento del riesgo cardiovascular			↓ Síntesis de colesterol, ↑ Receptores hepáticos de LDL, ↓ producción de VLDL	Mialgias, artralgias, elevación de transaminasas, dispepsia
Lovastatina		20-40 mg/día	80 mg/día		
Pravastatina		40-80 mg/día	80 mg/día		
Simvastatina		20-40 mg/día	80 mg/día		
Fluvastatina		20-40 mg/día	80 mg/día		
Atorvastatina		20-40 mg/día	80 mg/día		
Rosuvastatina		5-20 mg/día	40 mg/día		
Pitavastatina		1-2 mg/día	4 mg/día		
Inhibidores de la absorción del colesterol	Elevación de LDL-C			↓ Absorción de colesterol, ↑ receptores de LDL	Elevación de transaminasas
Ezetimiba		10 mg/día	10 mg/día		
Fijadores de ácidos biliares	Elevación de LDL-C			↑ Excreción de ácidos biliares y ↑ Receptores de LDL	Distensión abdominal, estreñimiento, incremento de triglicéridos
Colestiramina		4 g/día	32 g/día		

Colestipol		5 g/día	40 g/día		
Colesevelam		3 750 mg/día	4 375 mg/día		
Inhibidores de MTP	HoFH			↓ Producción de VLDL	Náusea, diarrea, incremento de la grasa hepática
Lomitapide		5 mg/día	60 mg/día		
Inhibidores de apoB	HoFH			↓ Producción de VLDL	Reacciones en el sitio de inyección, síntomas pseudogripales, incremento de la grasa hepática
Mipomerseno		200 mg SC una vez por semana	200 mg SC una vez por semana		
Ácido nicotínico	Elevación de LDL-C, elevación de TG			↓ Producción de VLDL	Rubor cutáneo, molestias gastrointestinales, aumento de las concentraciones de glucosa y ácido úrico y alteración de las pruebas de función hepática
Liberación inmediata		100 mg c/8 h	1 g c/8 h		
Liberación sostenida		250 mg c/ h	1.5 g c/12 h		
Liberación extendida		500 mg c/24 h al ir a la cama por la noche	2 g c/24 h al ir a la cama por la noche		
Derivados del ácido fíbrico	Elevación de TG			↑ la síntesis de LPL, ↓ la síntesis de VLDL	Dispepsia, mialgias, cálculos biliares, elevación de las transaminasas
Gemfibrozil		600 mg c/12 h	600 mg c 12 h		
Fenofibrato		145 mg c/24 h	145 mg c/24 h		
Ácidos grasos omega 3	Elevación de TG	4 g/día	4 g/día	↑ metabolismo TG	Dispepsia, aliento con olor a pescado
Etil ésteres del ácido omega 3					
Icosapentetilo		4 g/día	4 g/día		

Abreviaturas: CV, cardiovascular; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HoFH, hipercolesterolemia familiar homocigota; LDL-C, colesterol LDL; LPL, lipoproteínas lipasa; MTP, proteína de transferencia de triglicéridos macrosómicos; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA

El diagnóstico de hipertrigliceridemia se establece con la cuantificación de las concentraciones plasmáticas de lípidos después de un ayuno nocturno (≥12 h). La hipertrigliceridemia en los adultos se define como una concentración de triglicéridos > 2.3 mmol/L (>200 mg/100 mL). Un incremento aislado de los triglicéridos plasmáticos indica que los quilomicrones o las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), o ambos, están aumentados. El plasma suele tener aspecto claro cuando las concentraciones de triglicéridos son <4.5 mmol/L (<400 mg/100 mL) y opaco cuando las concentraciones son más altas a consecuencia de partículas de la VLDL (y/o quilomicrones) que alcanzan un tamaño suficiente para dispersar la luz. Cuando hay quilomicrones, una capa cremosa flota en la parte superior del plasma después de su refrigeración durante varias horas. Los xantomas tendinosos y los xantelasmas no se presentan con la hipertrigliceridemia aislada, pero pueden aparecer *xantomas eruptivos* (pequeñas pápulas de color rojo naranja) sobre el tronco y las extremidades y puede observarse una *lipemia retiniana* (vasos retinianos de color amarillo naranja) cuando las concentraciones de triglicéridos son >11.3 mmol/L (>1 000 mg/100 mL). La pancreatitis se asocia a estas concentraciones altas.

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR

En este trastorno autosómico dominante relativamente frecuente (alrededor de 1 en 500), el aumento de las VLDL plasmáticas produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Son características la obesidad, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, y el trastorno puede ser exacerbado por problemas como diabetes mellitus, consumo de alcohol, anticonceptivos orales e hipotiroidismo. La tríada consistente en aumento de los triglicéridos plasmáticos (2.8 a 11.3 mmol/L [250 a 1 000 mg/100 mL]), concentraciones de colesterol normales o sólo un poco aumentadas (<6.5 mmol/L [<250 mg/100 mL]) y una reducción de las HDL plasmáticas es indicativa del diagnóstico. Antes de establecer el diagnóstico de hipertrigliceridemia familiar, se deben descartar las formas secundarias de hipertrigliceridemia debidas a las condiciones mencionadas previamente. La identificación de otros parientes en primer grado con hipertrigliceridemia es de utilidad para establecer el diagnóstico. Se debe descartar disbetalipoproteinemia familiar e hiperlipidemia combinada familiar ya que estos dos trastornos se relacionan con la aterosclerosis acelerada.

DEFICIENCIA DE LIPASA DE LIPOPROTEÍNAS

Este trastorno autosómico recesivo infrecuente se debe a la falta o deficiencia de lipasa de lipoproteína que, a su vez, altera el metabolismo de los quilomicrones. La acumulación de quilomicrones en el plasma produce ataques recidivantes de pancreatitis, que por lo general comienzan en la infancia, y hay hepatoesplenomegalia. La aterosclerosis acelerada no es una característica.

DEFICIENCIA DE APO CII

Este trastorno autosómico recesivo raro se debe a la ausencia de apo CII, un cofactor esencial para la lipasa de lipoproteína. En consecuencia, los quilomicrones y los triglicéridos se acumulan y producen manifestaciones similares a las observadas en la deficiencia de lipasa de lipoproteína.

TRATAMIENTO HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA

Los pacientes con hipertrigliceridemia grave deben someterse a una dieta sin grasas con la administración complementaria de vitamina liposoluble. Los pacientes con hipertrigliceridemia moderada deben restringir su consumo de grasas, carbohidratos y de alcohol. En individuos con hipertrigliceridemia familiar pueden administrarse derivados del ácido fíbrico, ácidos grasos omega-3 o niacina si fracasan las medidas dietéticas (**cuadro 178-2**).

HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA

El aumento de los triglicéridos y del colesterol es consecuencia de aumentos de las VLDL y las LDL o de las partículas remanentes de las VLDL.

HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA

Este trastorno hereditario, presente en una de cada 200 personas, puede ocasionar alteraciones de diferentes lipoproteínas en los individuos afectados, entre ellas, hipercolesterolemia (elevación de las LDL), hipertrigliceridemia (elevación de los triglicéridos y las VLDL) o ambas. La aterosclerosis está acelerada. El diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada (FCHL) se sospecha cuando se presenta una dislipidemia mixta (triglicéridos plasmáticos de 2.3 a 9.0 mmol/L [200 a 800 mg/100 mL], concentraciones de colesterol de 5.2 a 10.3 mmol/L (200 a 400 mg/100 mL) y concentraciones de HDL <10.3 mmol/L [<40 mg/100 mL] en varones y <12.9 mmol/L (<50 mg/100 mL] en las mujeres) y un antecedente familiar de hiperlipidemia o de enfermedad cardiovascular prematura. Muchos de estos pacientes también tienen el síndrome metabólico (cap. 118). Todos los enfermos deben restringir el colesterol y las grasas de los alimentos y evitar el consumo de alcohol y anticonceptivos orales; los diabéticos deben recibir tratamiento intensivo. Suele necesitarse un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y muchos pacientes necesitarán un segundo fármaco (inhibidor de la absorción de colesterol, niacina o fibratos) para un control óptimo.

DISBETALIPOPROTEINEMIA

Este trastorno infrecuente se asocia a homocigosidad para una variante de la apoproteína (la apo E2) que tiene una menor afinidad para el receptor de LDL. Para que se presente la enfermedad son necesarios otros factores ambientales o genéticos. Se incrementa el colesterol plasmático (6.5 a 13.0 mmol/L [250 a 500 mg/100 mL]) y los triglicéridos (2.8 a 5.6 mmol/L [250 a 500 mg/100 mL]) a consecuencia de la acumulación de las VLDL y de las partículas remanentes de quilomicrones. Los pacientes por lo general se presentan en la edad adulta con xantomas y coronariopatía y vasculopatía periférica prematuras. Los xantomas cutáneos son distintivos y pueden ser *xantomas palmares y tuberoeruptivos*. Tanto los triglicéridos como el colesterol están elevados. El diagnóstico se establece por la electroforesis de lipoproteína (evidenciando una banda beta ancha) o un cociente de VLDL (mediante ultracentrifugación) a triglicéridos plasmáticos totales >0.3. El trastorno se asocia con aterosclerosis acelerada. Se deben instaurar las modificaciones en la alimentación y tal vez se requieran inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos o niacinas, o los tres tipos de fármacos a la vez. Las comorbilidades como la diabetes mellitus, obesidad o el hipotiroidismo se deben tratar de manera óptima.

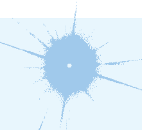
PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA ATEROSCLEROSIS

Datos abundantes y abrumadores han demostrado que la intervención para reducir de manera sustancial el colesterol LDL disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que incluye infarto miocárdico y apoplejía, así como la mortalidad total. Es imperativo que los pacientes con hipercolesterolemia sean estudiados para valorar el riesgo cardiovascular y para conocer la necesidad de intervenciones. Los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular con concentraciones plasmáticas de colesterol LDL en el intervalo “normal” también se benefician de intervenciones para reducir las concentraciones de esa lipoproteína.

Estilo de vida. El primer acercamiento al paciente con hipercolesterolemia y con alto riesgo cardiovascular es realizar los cambios necesarios en el estilo de vida. En pacientes con obesidad, deben realizarse esfuerzos para reducir el peso corporal a cifras ideales. Se ofrece asesoramiento dietético para reducir el contenido de grasas saturadas, grasas trans y colesterol en la dieta. El ejercicio aeróbico regular tiene relativamente poco impacto para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL, aunque tiene beneficios cardiovasculares independientes de la disminución de las concentraciones de LDL.

Tratamiento farmacológico para la hipercolesterolemia. La decisión para utilizar tratamiento para reducir LDL (con estatinas como primera línea terapéutica) depende de las concentraciones de LDL-C así como del nivel de riesgo cardiovascular. En términos generales, los pacientes con trastorno mendeliano de elevación de LDL-C, como la FH, deben recibir tratamiento para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular que suele ser alto de por vida y debe iniciarse tratamiento tan pronto como sea posible en la edad adulta y en algunos casos durante la infancia. La decisión de iniciar fármacos para disminuir las concentraciones de LDL suele depender del nivel de riesgo

cardiovascular. En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, el tratamiento con estatinas está bien apoyado por datos de estudios clínicos y debe utilizarse sin importar las concentraciones de LDL-C. Para pacientes >40 años de edad sin enfermedad cardiovascular clínica, la calculadora de riesgo de AHA/ACC ((http://professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/PreventionGuidelines/UCM_457698_Prevention-Guidelines.jsp) pueden utilizarse para determinar el riesgo absoluto a 10 años para enfermedad cardiovascular y las guías terapéuticas actuales sugieren que un riesgo a 10 años >7.5% amerita tomar en consideración el tratamiento con estatinas, con independencia de las concentraciones plasmáticas de LDL-C. Para pacientes jóvenes, la valoración del riesgo de enfermedad cardiovascular de por vida puede proporcionar información para la toma de decisiones relacionadas con el inicio de estatinas.



Para una revisión más detallada, véase Rader DJ, Hobbs HH: Trastornos del metabolismo de lipoproteínas, cap. 421, p. 2435, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

179 Hemocromatosis, porfiria y enfermedad de Wilson

HEMOCROMATOSIS

Es un trastorno del almacenamiento de hierro que produce un aumento de la absorción intestinal de este elemento y su depósito y lesión de múltiples tejidos. El cuadro clínico típico de la hemocromatosis es el de un paciente que presenta piel bronceada, diabetes, artropatía, alteraciones en la conducción cardiaca y hepatopatía. Existen dos causas principales de hemocromatosis: hereditarias (por herencia de los genes *HFE* mutantes) y sobrecarga de hierro secundaria (por lo general es resultado del trastorno en la eritropoyesis ineficaz, como la talasemia o la anemia sideroblástica). El *HFE* codifica una proteína que participa en la detección del hierro celular y en la regulación de la absorción intestinal de hierro. Las mutaciones en HFE son muy frecuentes en poblaciones originarias del Norte de Europa (1 en 10 es portador). Los heterocigotos son asintomáticos; los homocigotos manifiestan una penetrancia de la enfermedad de casi 30%. Se presenta una sobrecarga progresiva de hierro, con manifestaciones clínicas que aparecen después de 30 a 40 años, por lo regular más temprano en varones que en mujeres. La hepatopatía alcohólica y el consumo excesivo y crónico de hierro también se asocian con un incremento moderado del hierro hepático y aumento de las reservas corporales del mismo.

Manifestaciones clínicas

Los primeros síntomas consisten en debilidad, laxitud, pérdida de peso, una pigmentación bronceada u oscurecimiento de la piel, dolor abdominal y pérdida de la libido. Se presenta hepatomegalia en 95% de los casos, a veces con pruebas de función hepática normales. Sin tratamiento, la enfermedad hepática progresa a cirrosis y luego a carcinoma hepatocelular en casi 30% de los pacientes con cirrosis. Otros signos consisten en pigmentación cutánea (como bronceado), diabetes mellitus (65% de los casos), artropatía (25 a 59%), arritmias cardiacas e insuficiencia cardiaca crónica (15%), e hipogonadismo hipogonadotrófico. La diabetes mellitus es más frecuente en pacientes con antecedente familiar de diabetes, y el hipogonadismo puede ser una manifestación temprana aislada. Los signos típicos de hipertensión portal y cirrosis hepática descompensada pueden manifestarse tarde durante el curso clínico. Raras veces surge insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.

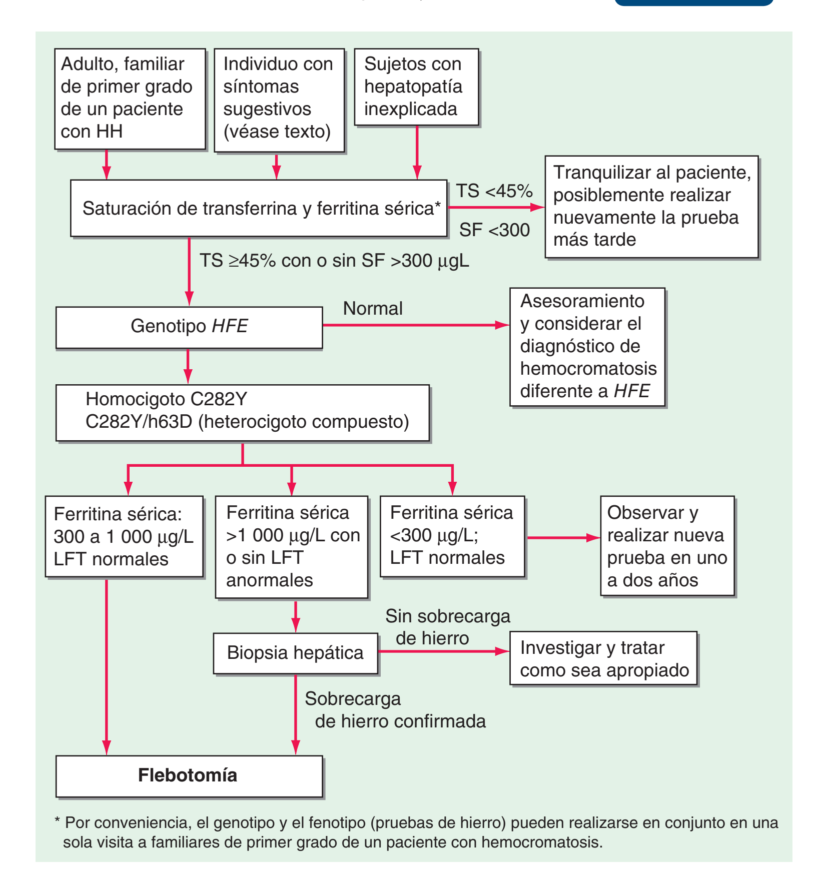


FIGURA 179-1 Algoritmo para la detección de hemocromatosis asociada con *HFE*. HH, hemocromatosis hereditaria, sujeto homocigoto (C282Y +/+); LFT, pruebas de función hepática; SF, concentraciones séricas de ferritina; TS, saturación de transferrina (tomado de EJ Eijkelkamp *et al.*: *Can J Gastroenterol* 14:2, 2000; con autorización).

Diagnóstico

Se incrementan las concentraciones séricas de hierro, del porcentaje de saturación de transferrina y de las concentraciones séricas de ferritina. En una persona por lo demás sana, una saturación de transferrina sérica en ayuno >50% es anormal e indica homocigosidad para la hemocromatosis. En la mayoría de los pacientes no tratados con hemocromatosis, también está muy alta la concentración sérica de ferritina. Si el porcentaje de saturación de transferrina o la concentración sérica de ferritina es anormal, se llevan a cabo pruebas genéticas para la hemocromatosis. Todos los familiares de primer grado de pacientes con hemocromatosis deben someterse a pruebas para identificar mutaciones C282Y y H63D en *HFE*. A veces se requiere la biopsia hepática en individuos afectados para valorar una posible cirrosis o para cuantificar el hierro de los tejidos. En la figura 179-1 se muestra un algoritmo para valorar a los pacientes con posible hemocromatosis. La muerte de los sujetos no tratados se debe a insuficiencia cardiaca (30%), cirrosis (25%) y carcinoma hepatocelular (30%); esto último se presenta pese a la eliminación adecuada del hierro.

TRATAMIENTO HEMOCROMATOSIS

Consiste en eliminar el exceso de Fe del cuerpo, por lo general mediante flebotomías intermitentes y tratamiento de apoyo de los órganos lesionados. Puesto que una unidad de sangre contiene ~250 mg de Fe y deben retirarse hasta 25 g de Fe, la flebotomía se lleva a cabo cada semana durante uno a dos años. Después se utiliza la flebotomía con menos frecuencia para mantener el Fe en suero de 9 a 18 μmol/L (de 50 a 100 μg/100 mL). Los quelantes como la deferoxamina (en infusión subcutánea con una bomba portátil) eliminan 10 a 20 mg de hierro por día, una fracción de la movilizada mediante la flebotomía semanal. El tratamiento de quelación está indicado, no obstante, cuando la flebotomía es inadecuada, como en el caso de la anemia o de la hipoproteinemia. Debe suspenderse el consumo de alcohol. La enfermedad hepática en etapa terminal puede necesitar de trasplante hepático.

PORFIRIAS

Las porfirias son alteraciones hereditarias o adquiridas en la biosíntesis de hemo. Cada uno de los nueve trastornos produce un tipo singular de sobreproducción, acumulación y excreción de productos intermedios de la síntesis de hemo. Estos trastornos son clasificados como hepáticos o eritropoyéticos, lo que depende del sitio primario de producción excesiva y de la acumulación del precursor de porfirina o porfirina. Las principales manifestaciones de las porfirias hepáticas son neurológicas (dolor abdominal neuropático, neuropatía y alteraciones mentales), en tanto que las porfirias eritropoyéticas de manera característica producen fotosensibilidad cutánea. Se necesitan pruebas de laboratorio para confirmar o descartar los diversos tipos de porfiria. Sin embargo, un diagnóstico definitivo exige la demostración de la deficiencia de la enzima específica o del defecto del gen. Aquí se revisan sólo las tres porfirias más frecuentes.

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

Es un trastorno autosómico dominante con una expresividad variable ocasionado por la deficiencia parcial (50%) de hidroximetilbilano sintasa. Esta enfermedad tiene una prevalencia de uno en tres en 100 000 pero es mucho más frecuente en ciertas partes del mundo (Norte de Suecia, Reino Unido). Las manifestaciones consisten en dolor abdominal de tipo cólico, vómito, estreñimiento, orina de color de vino de Oporto, así como alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Las crisis agudas ocurren raras veces antes de la pubertad y pueden persistir por días a meses. No se presenta fotosensibilidad. Las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden ser desencadenadas por barbitúricos, anticonvulsivos, estrógenos, anticonceptivos orales, la fase lútea del ciclo menstrual, alcohol o dietas hipocalóricas. El diagnóstico se establece al demostrar el incremento del porfobilinógeno (PBG) urinario y del ácido γ-aminolevulínico (γ *aminolevulinic acid*, ALA) durante una crisis aguda. Las pruebas genéticas, si están disponibles, deben utilizarse para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

Después del inicio de una crisis se debe administrar, lo antes posible, 3 a 4 mg de hemo arginato, hemo albúmina o hematina en infusión diaria por cuatro días. El hemo actúa inhibiendo la ALA sintasa, de esta manera restringe la producción de ALA y PBG. La administración de glucosa IV a tasas de hasta 20 g/h o nutrición parenteral, si no es posible la alimentación oral por periodos prolongados, puede ser eficaz en las crisis agudas. A veces se necesitan analgésicos narcóticos durante las crisis agudas por el dolor abdominal, y las fenotiazinas son de utilidad contra la náusea, el vómito, la ansiedad y la inquietud. El tratamiento entre las crisis comprende un aporte nutricional adecuado, el evitar fármacos que exacerban la enfermedad y el tratamiento rápido de otras enfermedades o infecciones intercurrentes. El trasplante hepático ha sido eficaz en pacientes selectos y se encuentran en estudio las técnicas de sustitución genética.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

Ésta es la porfiria más común (2 a 4 en 100 000) y se caracteriza por fotosensibilidad cutánea y, por lo general, hepatopatía. Se debe a deficiencia parcial (familiar, esporádica o adquirida) de descarboxilasa de uroporfirinógeno hepática. La fotosensibilidad produce pigmentación facial, aumento de la fragilidad de la piel, eritema y lesiones vesiculares y ulcerosas, que afectan de manera específica la cara, la frente y los antebrazos. No se observan manifestaciones neurológicas. Entre los factores que contribuyen están un exceso de alcohol, hierro y estrógenos. Los pacientes con hepatopatía corren el riesgo de sufrir cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se incrementan las concentraciones plasmáticas y urinarias de uroporfirina y 7-carboxilatoporfirina.

TRATAMIENTO PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

La primera serie de medidas terapéuticas consiste en evitar los factores desencadenantes, entre ellos el consumo de alcohol, los estrógenos, los complementos de hierro y otros fármacos que exacerban la enfermedad. Casi siempre se puede lograr una respuesta completa con las flebotomías repetidas (cada una a dos semanas) hasta que se reduce el hierro hepático. Se puede utilizar cloroquina o hidroxicloroquina en dosis bajas (p. ej., 125 mg de fosfato de cloroquina dos veces por semana) para facilitar la excreción de porfirina en los individuos que no pueden someterse a flebotomía o que no responden a la misma.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

Éste es un trastorno autosómico dominante ocasionado por deficiencia parcial de ferroquelatasa, la última enzima en la vía biosintética del hemo. Su prevalencia es de 1 en 100 000. Las porfirinas (principalmente protoporfirina IX) por eritrocitos de la médula ósea y el plasma se depositan en la piel y originan fotosensibilidad cutánea. La fotosensibilidad de la piel suele comenzar en la infancia. Las manifestaciones cutáneas difieren de las de otras porfirias en que las lesiones vesiculares son raras. Puede presentarse eritema, edema, sensación de ardor y prurito a los pocos minutos de la exposición al sol y semejar al angioedema. Algunas veces los síntomas no parecen guardar proporción con las lesiones cutáneas visibles. Los cambios crónicos en la piel pueden incluir liquenificación, pseudovesículas correosas, surcos labiales y cambios en las uñas. La función hepática suele ser normal, pero puede aparecer hepatopatía y litiasis biliar. Las concentraciones de protoporfirina están aumentadas en médula ósea, eritrocitos circulantes, plasma, bilis y heces; la protoporfirina en los eritrocitos se encuentra libre más que unida al cinc como en otros tipos de porfiria o trastornos hematológicos. Las concentraciones urinarias son normales. El diagnóstico se confirma cuando se identifica una mutación en el gen de la ferroquelatasa.

TRATAMIENTO PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

Es fundamental evitar la exposición al sol. El β caroteno por vía oral (120 a 180 mg/día) mejora la tolerancia a la luz solar en muchos pacientes. La dosis puede ajustarse para mantener las concentraciones séricas de caroteno entre 10 y 15 μmol/L (600 a 800 μg/100 mL). La colestiramina o el carbón activado favorece la excreción fecal de protoporfirina. Las transfusiones o el tratamiento intravenoso con hemo son útiles.

ENFERMEDAD DE WILSON

La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario del metabolismo del cobre que origina la acumulación tóxica del cobre en hígado, cerebro y otros órganos. Los individuos con enfermedad de Wilson tienen mutaciones en el gen *ATP7B* que codifica para trifosfato de adenosina (ATPasa) transportador de cobre unida a membrana. La deficiencia de esta proteína altera la excreción de cobre a la bilis y la incorporación de cobre a la ceruloplasmina, ocasionando su rápida degradación.

Manifestaciones clínicas

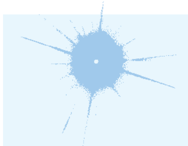
Por lo general aparecen a la mitad o al final de la adolescencia, pero pueden ocurrir después. La hepatopatía puede presentarse como hepatitis, cirrosis o descompensación hepática. En otros casos, las alteraciones neurológicas o psiquiátricas constituyen el primer signo clínico y siempre se acompañan de los anillos de Kayser-Fleischer (depósitos corneales de cobre). Puede haber distonía, incoordinación o temblores, y son comunes la disartria y la disfagia. También pueden presentarse alteraciones autonómicas. A menudo se observa hematuria microscópica. En cerca de 5% de los pacientes, la primera manifestación puede ser una amenorrea primaria o secundaria o abortos espontáneos repetidos.

Diagnóstico

Las concentraciones séricas de ceruloplasmina suelen estar bajas, pero pueden ser normales hasta en 10% de los pacientes. Las concentraciones urinarias de cobre están elevadas. La "norma de referencia" para el diagnóstico es una cifra de cobre alta en la biopsia hepática. Las pruebas genéticas pueden ser confirmatorias, pero el trastorno puede ser causado por un gran número de mutaciones diferentes.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE WILSON

La hepatitis o la cirrosis sin descompensación debe tratarse con acetato de cinc (50 mg de fosfato de cinc elemental por vía oral tres veces al día). El cinc es eficaz para impedir la absorción intestinal de cobre e inducir a la metalotioneina que secuestra al cobre en un complejo no tóxico. En los pacientes con descompensación hepática es recomendable el quelante trienteno (500 mg orales dos veces al día) más cinc (separado por lo menos 1 h para evitar la quelación de cinc en la luz intestinal), aunque debe considerarse el trasplante hepático en caso de descompensación hepática grave. En el tratamiento neurológico inicial se recomiendan trientina y cinc durante ocho semanas, seguidos del tratamiento sólo con cinc. El tetratiomolibdato es una opción terapéutica alternativa disponible en lo futuro. La penicilamina ya no constituye el tratamiento de primera opción. El tratamiento con cinc no exige vigilancia de la toxicidad, y pueden vigilarse las concentraciones de cobre en orina de 24 h para valorar la respuesta terapéutica. La trientina puede desencadenar supresión de la médula ósea y proteinuria. Con el tratamiento de quelación es necesario cuantificar las concentraciones séricas de cobre libre (se ajusta el cobre sérico total con respecto al cobre de la ceruloplasmina) más que el cobre en orina para vigilar la respuesta terapéutica. El tratamiento contra el cobre debe ser de por vida.



Para una revisión más detallada, véase Powell LW: Hemocromatosis, cap. 428, p. 2514, Desnick RJ y Balwani M: Las porfirias, cap. 430, p. 2521; Brewer GJ: Enfermedad de Wilson, cap. 429, p. 2519, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

180 La exploración neurológica

EXPLORACIÓN DEL ESTADO MENTAL

- *Exploración mínima: durante la entrevista se identifican las dificultades para la comunicación y se determina si el paciente recuerda y comprende los sucesos recientes y pasados.*

La exploración del estado mental inicia tan pronto como el médico comienza a observar y hablar con el paciente. La finalidad de la valoración del estado mental es determinar la atención, la orientación, la memoria, la comprensión, el juicio y la captación de la información general. Para valorar la atención se pide al paciente que responda cada vez que se repita un punto específico de una lista. Para analizar la orientación se solicita al individuo que recuerde de inmediato una secuencia de números y se observa si recuerda una serie de objetos después de tiempos definidos (p. ej., 5 y 15 min). Para valorar la memoria más remota se analiza la capacidad del sujeto de ofrecer una relación cronológica coherente de las enfermedades o los sucesos de su vida personal. Se puede utilizar el recuerdo de hechos históricos o fechas de acontecimientos actuales para evaluar el conocimiento. En la valoración de la función del lenguaje se debe incluir el lenguaje espontáneo, la nominación de objetos, la repetición, la lectura, la escritura y la comprensión. También son importantes pruebas complementarias como la capacidad para dibujar y copiar, realizar cálculos, interpretar proverbios o problemas lógicos, identificar la derecha y la izquierda, nombrar e identificar partes del cuerpo, etcétera. Una herramienta útil para explorar la función cognitiva es el examen del estado mini mental (MMSE), una prueba de 30 puntos de la función cognitiva, en la cual cada respuesta correcta se califica con un punto. Incluye pruebas en áreas de orientación (p. ej., identificación de estación del año, fecha, mes, año, número de piso, hospital, ciudad, estado, país); registro (p. ej., mencionar y repetir tres objetos); recordar (p. ej., recordar los mismos tres objetos cinco minutos más tarde); y lenguaje (p. ej., nombrar a un lápiz y observarlo; hacer oraciones que incluyen la partícula "qué pasaría si…", o "pero…", seguida de obedecer una orden en tres pasos; obedecer una orden escrita y escribir una oración y copiar un dibujo sencillo).

EXPLORACIÓN DE PARES CRANEALES (CN)

- *Exploración mínima: verificar fondo de ojo, campos visuales, tamaño y reactividad de las pupilas, movimientos extraoculares y movimientos de la cara.*

CN I

Ocluir cada fosa nasal en forma sucesiva y pedir al paciente que olfatee de manera suave e identifique una serie de estímulos, como, dentífrico, café o esencia de limón.

CN II

Revisar la agudeza visual con corrección de lentes externos o de contacto mediante una carta de Snellen o una herramienta similar. Se obtiene un mapa de los campos visuales con pruebas de confrontación en cada cuadrante del campo visual para cada ojo en forma individual. El mejor método consiste en sentarse de frente al paciente (0.6 a 0.9 m de separación), hacer que el enfermo se cubra un ojo y fije la mirada del otro en la nariz del examinador. A continuación se mueve un pequeño objeto blanco (p. ej., un aplicador con punta de algodón) con lentitud de la periferia del campo al centro hasta que el paciente lo vea. Se realiza un mapa de los campos visuales del paciente en comparación con los del examinador. El examen de perimetría formal y el de pantalla tangente son esenciales para identificar y delimitar pequeños defectos. Se debe revisar el fondo de ojo con

un oftalmoscopio y registrar color, tamaño y grado del edema o elevación de la papila óptica. Es necesario observar los vasos de la retina para reconocer tamaño, regularidad, mellas en cruces arteriovenosos, hemorragia, exudados y aneurismas. Se explora la retina, incluida la mácula, para identificar pigmentación anormal y otras lesiones.

CN III, IV Y VI

Describir tamaño, regularidad y forma de las pupilas; reacción (directa y consensual) a la luz; y convergencia (el paciente sigue con la mirada un objeto conforme se acerca). Verificar caída, retardo o retracción de los párpados. Pedir al individuo que siga con la vista el dedo del examinador (y señalar si ocurre visión doble en algún momento) a medida que lo aproxima en un plano horizontal hacia la izquierda y la derecha y en sentido vertical con cada ojo, primero en aducción completa y luego en abducción total. Reconocer la incapacidad para dirigir la mirada en forma completa en una dirección concreta, así como la presentación de oscilaciones regulares, rítmicas e involuntarias de los ojos (nistagmo). Es necesario observar los movimientos oculares voluntarios rápidos (sacádicos), además del seguimiento con la vista (p. ej., el seguimiento de un dedo).

CN V

Palpar los músculos maseteros y temporales, al tiempo que el paciente muerde, e identificar la abertura, la protrusión y el movimiento lateral de la mandíbula en contra de resistencia. Determinar la sensación sobre la totalidad de la cara. La prueba del reflejo corneal está indicada si lo sugiere la historia clínica.

CN VII

Buscar asimetrías de la cara en reposo y con movimientos espontáneos. Revisar la elevación de la ceja, el arrugamiento de la frente, el cierre de los ojos, la sonrisa, el fruncimiento del ceño; verificar la insuflación de las mejillas, el silbido, el fruncimiento de los labios y la contracción de la borla del mentón. Observar si hay diferencias en la fuerza de los músculos faciales inferiores y superiores. El gusto sobre los dos tercios anteriores de la lengua puede afectarse por lesiones del séptimo par craneal proximal a la cuerda del tímpano.

CN VIII

Verificar la capacidad de oír el diapasón, el frotamiento de los dedos, el tictac del reloj y la voz murmurada a distancias específicas en cada oído. Determinar la conducción aérea respecto de la ósea (apófisis mastoides) (Rinne) y la lateralización del sonido de un diapasón colocado en el centro de la frente (Weber). El examen cuantitativo exacto de la audición exige una audiometría formal. Es preciso el examen de las membranas timpánicas.

CN IX, X

Revisar la elevación simétrica del paladar y la úvula con la fonación ("ahh"), lo mismo que la posición de la úvula y el arco palatino en reposo. En ocasiones también se explora la sensibilidad en la región de las amígdalas, la parte posterior de la faringe y la lengua. Para valorar el reflejo faríngeo ("nauseoso") se estimula la pared posterior de la faringe a cada lado con un objeto romo (p. ej., un depresor lingual). En algunas situaciones es necesaria la exploración directa de las cuerdas vocales mediante laringoscopia.

CN XI

Observar el encogimiento de los hombros (músculo trapecio) y la rotación de la cabeza a cada lado (músculo esternocleidomastoideo) en contra de resistencia.

CN XII

Revisar el volumen y la fuerza de la lengua. Verificar atrofia, desviación de la línea media durante la protrusión, temblor, pequeños movimientos de aleteo o contracción (fasciculaciones).

EXPLORACIÓN MOTORA

- *Exploración mínima: observar si existe atrofia muscular y verificar el tono de las extremidades. Para valorar la fuerza de las extremidades superiores se busca si hay tendencia a la pronación con los brazos extendidos al frente y la fuerza de los extensores de la muñeca o los dedos de la mano. Para establecer la fuerza de las extremidades inferiores se pide al paciente que camine con normalidad y se apoye en los talones y los dedos de los pies y se examina la fuerza de los dedos de los pies.*

CUADRO 180-1	Músculos que mueven articulaciones			
	Músculo	**Nervio**	**Inervación segmentaria**	**Función**
Hombro	Supraespinoso	N. supraescapular	C5,6	Abducción del brazo
	Deltoides	N. axilar	C5,6	Abducción del brazo
Antebrazo	Bíceps	N. musculocutáneo	C5,6	Flexión del antebrazo en supinación
	Supinador largo	N. radial	C5,6	Flexión del antebrazo con el brazo entre pronación y supinación
	Tríceps	N. radial	C6,7,8	Extensión del antebrazo
	Radial externo	N. radial	C5,6	Extensión y abducción de la mano al nivel de la muñeca
	Cubital posterior	N. interóseo posterior	C7,8	Extensión y aducción de la mano al nivel de la muñeca
	Extensor común de los dedos de la mano	N. interóseo posterior	C7,8	Extensión de los dedos en las articulaciones metacarpofalángicas
	Supinador corto	N. interóseo posterior	C6,7	Supinación del antebrazo en extensión
	Palmar mayor	N. mediano	C6,7	Flexión y abducción de la mano al nivel de la muñeca
	Cubital anterior	N. cubital	C7,8,T1	Flexión y aducción de la mano al nivel de la muñeca
	Pronador redondo	N. mediano	C6,7	Pronación del antebrazo
Muñeca	Cubital posterior	N. cubital	C7,8,T1	Extensión/aducción en la muñeca
	Palmar mayor	N. mediano	C6,7	Flexión/abducción en la muñeca
Mano	Lumbricales	N. mediano + cubital	C8,T1	Extensión de los dedos en la articulación interfalángica proximal con la articulación metacarpofalángica en extensión y fija
	Interóseos	N. cubital	C8,T1	Abducción/aducción de los dedos de la mano
	Flexor común de los dedos de la mano	N. mediano + interóseo anterior	C7,C8,T1	Flexión de los dedos

(*continúa*)

CUADRO 180-1 Músculos que mueven articulaciones (*Continuación*)

	Músculo	Nervio	Inervación segmentaria	Función
Pulgar	Oponente del pulgar	N. mediano	C8,T1	Contacto de la base del quinto dedo con el pulgar
	Extensor propio del pulgar	N. interóseo posterior	C7,8	Extensión del pulgar
	Abductor propio del pulgar	N. cubital	C8,T1	Aducción del pulgar
	Aductor propio del pulgar	N. mediano	C8,T1	Abducción del pulgar
	Flexor corto del pulgar	N. cubital	C8,T1	Flexión del pulgar
Muslo	Iliopsoas	N. femoral	L1,2,3	Flexión del muslo
	Glúteos	N. glúteo superior + inferior	L4,L5,S1,S2	Abducción, extensión y rotación interna de la pierna
	Cuádriceps	N. femoral	L2,3,4	Extensión de la pierna en la rodilla
	Aductores	N. obturador	L2,3,4	Aducción de la pierna
	Isquiotibiales	N. ciático	L5,S1,S2	Flexión de la pierna a nivel de la rodilla
Pie	Gemelos	N. tibial	S1,S2	Flexión plantar del pie
	Tibial anterior	N. peroneo profundo	L4,5	Dorsiflexión del pie
	Peroneos	N. peroneo profundo	L5,S1	Eversión del pie
	Tibial posterior	N. tibial	L4,5	Inversión del pie
Dedos de los pies	Extensor propio del dedo gordo	N. peroneo profundo	L5,S1	Dorsiflexión del dedo gordo

Abreviaturas: MCP, metacarpofalángicas; PIP, interfalángica proximal.

Observar en forma sistemática la fuerza de los movimientos principales en cada articulación (cuadro 180-1).

Hay que registrar la fuerza con una escala reproducible (p. ej., 0 = ningún movimiento, 1 = intentos de contracción sin movimiento relacionado en una articulación, 2 = movimiento presente, pero incapaz de mantenerse en contra de la gravedad, 3 = movimiento en contra de la gravedad, pero no en contra de una resistencia aplicada, 4 = movimiento en contra de cierto grado de resistencia y 5 = potencia completa; cuatro valores pueden complementarse con los signos positivo y negativo para obtener grados adicionales). Se observa la rapidez de movimiento, la capacidad para relajar de inmediato las contracciones y la fatiga con la repetición. Es necesario reconocer la pérdida de la masa y el tamaño de los músculos (atrofia), así como la presencia de contracción involuntaria irregular (contracciones) de grupos de fibras musculares (fasciculaciones). Se debe observar cualquier movimiento involuntario en reposo, durante la posición mantenida y con la acción voluntaria.

REFLEJOS

- *Exploración mínima: determinar mediante percusión los reflejos bicipital, rotuliano y aquiliano.*

Los reflejos miotácticos importantes que deben explorarse en forma sistemática y los segmentos de la médula espinal que intervienen en sus arcos reflejos comprenden el bicipital (C5, 6); el del supinador largo (C5, 6); el tricipital (C7, 8); el rotuliano (L3, 4); y el aquiliano (S1, 2). Una escala graduada común tiene los siguientes valores: 0 = ausente, 1 = presente pero disminuido, 2 = normal, 3 = hiperactivo y 4 = hiperactivo con clono (contracciones rítmicas iterativas con estiramiento mantenido). Determinar el reflejo plantar con un objeto de extremo romo, como la punta de una llave, para deslizarla sobre el borde externo de la planta del pie, desde el talón hasta la base del dedo gordo. Una respuesta anormal (signo de Babinski) es la extensión (dorsiflexión) del dedo gordo en la articulación metatarsofalángica. En algunos casos esto se acompaña de abducción (separación de los dedos en forma de abanico) de otros dedos y grados variables de flexión al nivel del tobillo, la rodilla y la cadera. La respuesta normal es la flexión plantar de los dedos del pie. Los reflejos abdominales superficiales y anales son importantes en determinadas situaciones; a diferencia de los reflejos miotácticos, estos reflejos cutáneos desaparecen con las lesiones del SNC.

EXPLORACIÓN SENSORIAL

- *Exploración mínima: preguntar al paciente si puede sentir el contacto leve y la temperatura de un objeto frío en puntos distales de cada extremidad. Verificar la estimulación simultánea doble mediante el contacto leve en las manos.*

En gran *parte* de las ocasiones es suficiente explorar la sensibilidad a la punción, el tacto, la posición y la vibración en cada una de las cuatro extremidades (figs. 180-1 y 180-2). La maniobra de Romberg, que es principalmente una prueba de propiocepción, se valora de la siguiente forma: se pide al paciente que permanezca de pie con los pies juntos mientras están abiertos los ojos y a continuación éstos se cierran; la pérdida de equilibrio con los ojos cerrados corresponde a una respuesta anormal. Problemas específicos necesitan a menudo una valoración más minuciosa. Algunos individuos con lesiones cerebrales pueden tener alteraciones en la "sensación discriminatoria", como la capacidad para percibir dobles estímulos simultáneos, localizar con precisión los estímulos, identificar estímulos muy cercanos como independientes (discriminación de dos puntos), reconocer objetos sólo por el tacto (estereognosis) o juzgar pesos, evaluar consistencias o identificar letras o números escritos en la superficie de la piel (grafestesia).

COORDINACIÓN Y MARCHA

- *Exploración mínima: determinar los movimientos alternantes rápidos de las manos y los pies y la maniobra de dedo a nariz. Observar al paciente mientras camina sobre una línea recta.*

La capacidad para mover con precisión el dedo índice desde la nariz hasta el dedo estirado del examinador y la capacidad para deslizar el talón de cada pie desde la rodilla por la espinilla hacia

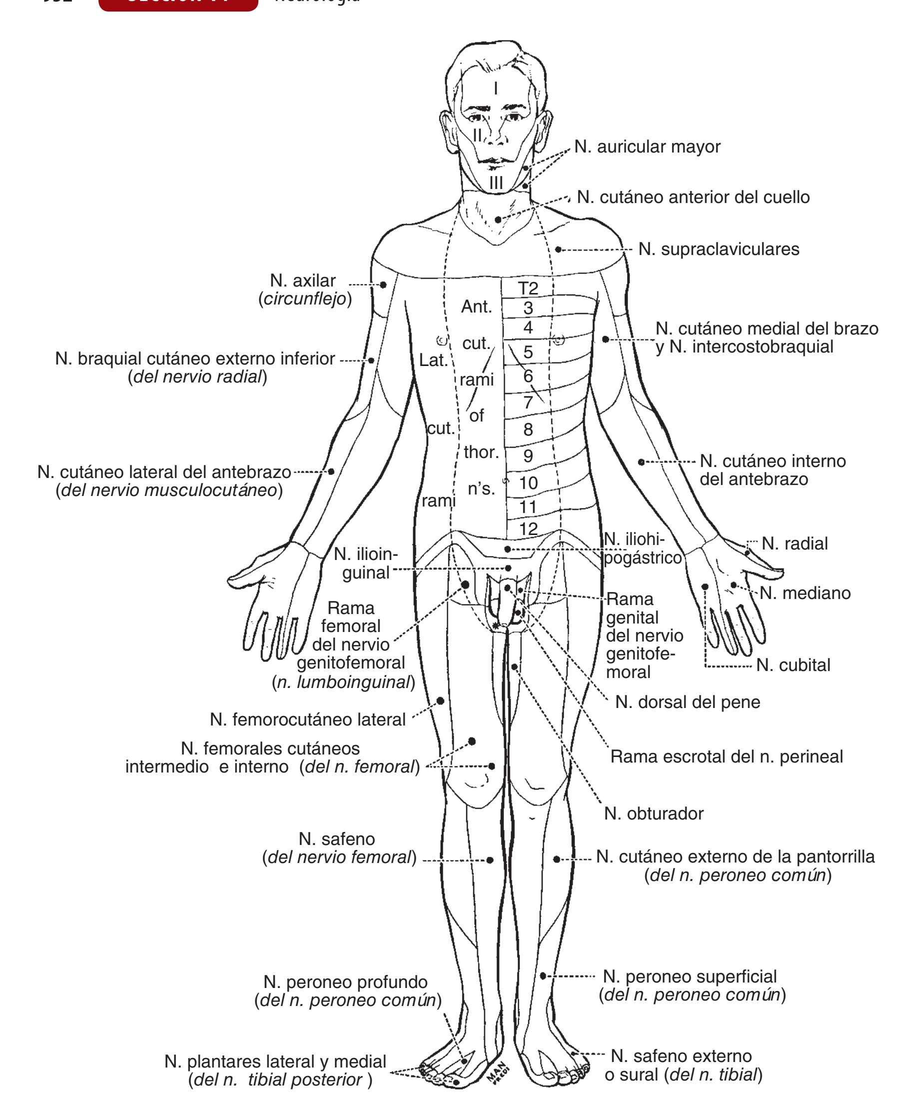


FIGURA 180-1 Campos cutáneos de los nervios periféricos. (*Reproducido con autorización de W Haymaker, B Woodhall: Peripheral Nerve Injuries, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.*)

abajo son pruebas de coordinación. También son útiles otras pruebas (dibujar objetos en el aire, seguir un dedo en movimiento, percutir con el dedo índice sobre el pulgar o contra cada dedo individual de manera alternada). También se observa la capacidad para caminar normalmente y para caminar sobre una línea recta y para realizar giros.

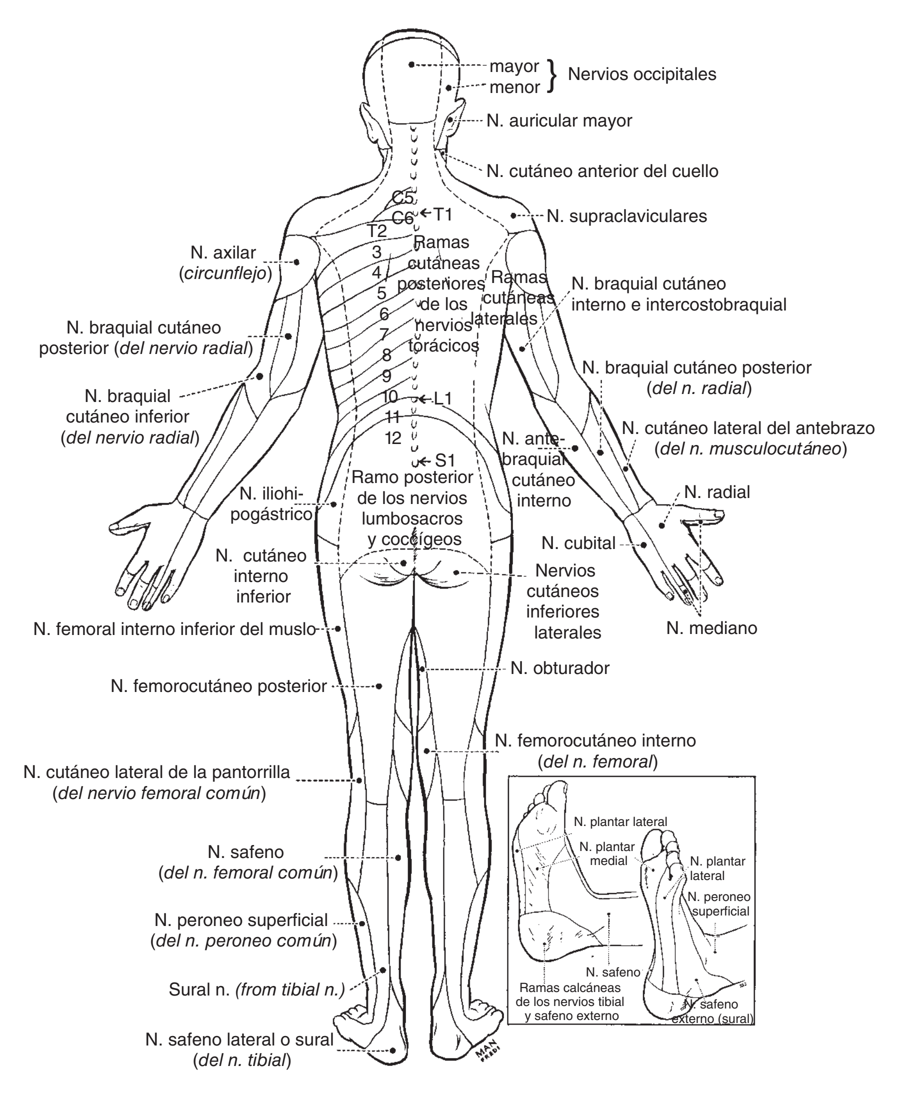


FIGURA 180-1 (*Continuación*)

MÉTODO NEUROLÓGICO Y LOCALIZACIÓN DEL SITIO DE LESIÓN

Los datos clínicos obtenidos del examen neurológico en combinación con una anamnesis cuidadosa se interpretan para llegar a la ubicación anatómica que mejor explique las manifestaciones clínicas (cuadro 180-2) con el fin de reducir la lista de posibilidades diagnósticas y para elegir la prueba diagnóstica que con mayor probabilidad proporciona información.

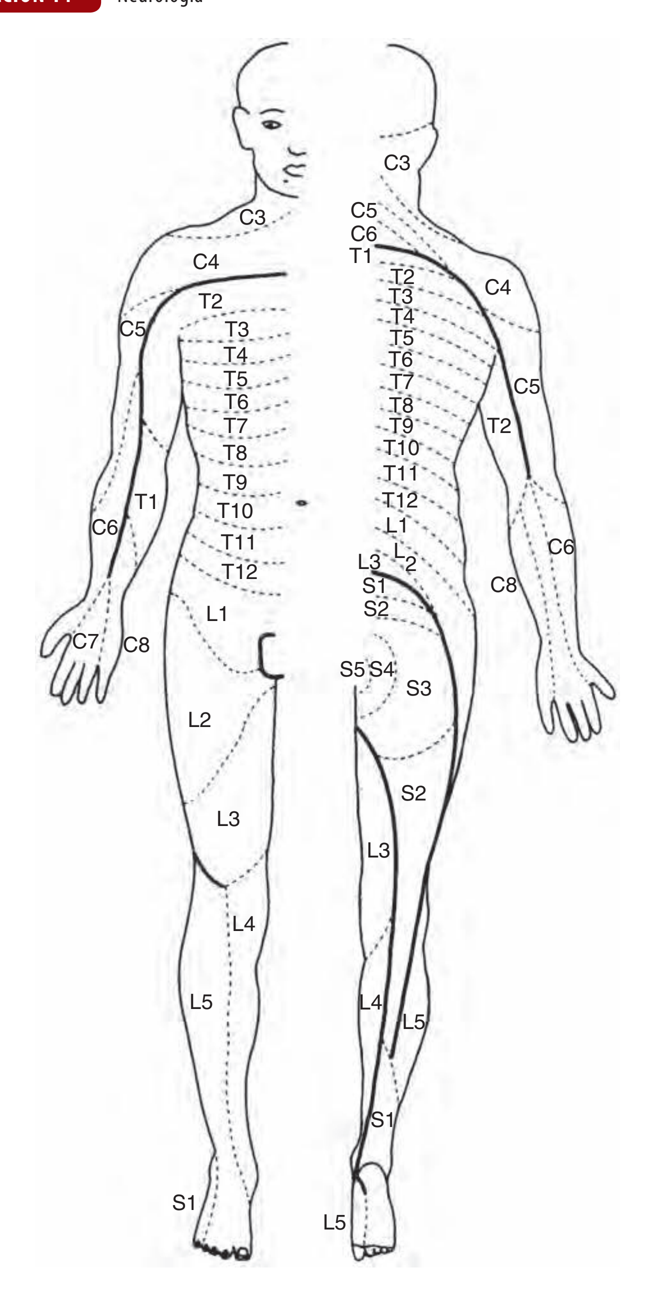
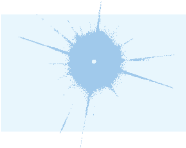


FIGURA 180-2 Distribución de las raíces vertebrales sensitivas sobre la superficie del cuerpo (dermatomas). (*Tomado de D Sinclair: Mechanisms of Cutaneous Sensation. Oxford, UK, Oxford University Press, 1981; con autorización del Dr. David Sinclair.*)

CUADRO 180-2 Datos útiles para la localización en el sistema nervioso

	Signos
Cerebro	Estado mental anormal o alteraciones cognitivas
	Convulsiones
	Debilidad unilateral[a] y alteraciones sensitivas que afectan la cabeza y las extremidades
	Alteraciones del campo visual
	Alteraciones del movimiento (p. ej., descoordinación difusa, temblor y corea)
Tronco encefálico	Alteraciones aisladas en nervios craneales (únicas o múltiples)
	Debilidad "cruzada"[a] y alteraciones sensitivas de la cabeza y extremidades (p. ej., debilidad de la parte derecha de la cara y del brazo y la pierna del lado izquierdo)
Médula espinal	Dorsalgia o hipersensibilidad
	Debilidad[a] y alteraciones sensitivas que no afectan la cabeza
	Datos mixtos de motoneurona superior e inferior
	Nivel sensitivo
	Disfunción de esfínter
Raíces medulares	Dolor de extremidad con irradiación
	Debilidad[b] o alteraciones sensitivas que siguen una distribución radicular (figs. 180-1 y 180-2)
	Pérdida de reflejos
Nervio periférico	Dolor en la parte media o distal de la extremidad
	Debilidad[b] o alteraciones sensitivas que siguen la distribución del nervio (figs. 180-1 y 180-2)
	Distribución de la pérdida sensitivo "en media o menguante"
	Arreflexia
Unión neuromuscular	Debilidad bilateral que afecta a la cara (ptosis, diplopía y disfagia) y la parte proximal de las extremidades
	Debilidad creciente con el esfuerzo
	Sensibilidad ilesa
Músculo	Debilidad proximal o distal bilateral
	Sensibilidad conservada

[a] Debilidad aunada a otras alteraciones que tienen una distribución de "motoneurona superior", es decir, espasticidad, debilidad de extensores más que de flexores en la extremidad superior y de flexores más que de extensores en la extremidad inferior, hiperreflexia.
[b] Debilidad junto con otras alteraciones que tienen una distribución de "motoneurona inferior", es decir, flacidez e hiporreflexia.



Para una revisión más detallada, véase Lowenstein DH, Martin JB, Hauser SL: Valoración del paciente con enfermedad neurológica, cap. 437, p. 2535, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

181 Convulsiones y epilepsia

Una *crisis epiléptica* es un episodio paroxístico una causa de actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro. La *epilepsia* se diagnostica cuando se presentan crisis recidivantes consecutivas a un proceso subyacente crónico.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Epilepsia

Clasificación de las crisis epilépticas: esto es esencial para el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico (**cuadro 181-1**). Las crisis (convulsiones) son focales o generalizadas: las *convulsiones focales* se originan en redes limitadas a un hemisferio cerebral y en las *generalizadas* intervienen redes distribuidas a través de ambos hemisferios. Las crisis *focales* se dividen con base en la presencia o ausencia de afectación cognitiva.

Las *crisis generalizadas* pueden manifestarse como un trastorno primario o deberse a la generalización secundaria de una crisis focal. Las crisis *tónico-clónicas* (gran mal) ocasionan una pérdida súbita del conocimiento, pérdida del control postural y contracciones musculares tónicas que dan lugar a que el paciente apriete los dientes y experimente rigidez en extensión (fase tónica), acompañados de sacudidas musculares rítmicas (fase clónica). La mordedura de la lengua y la incontinencia pueden presentarse durante la convulsión. Por lo general, la recuperación del conocimiento es gradual en el curso de muchos minutos a horas. La cefalea y la confusión son fenómenos posictales frecuentes. En el caso de las *crisis de ausencia* (pequeño mal) se presenta una alteración breve y súbita de la conciencia sin pérdida del control postural. Los episodios raras veces duran más de cinco a 10 s, pero pueden repetirse muchas veces al día. Los síntomas motores leves son comunes, en tanto que los movimientos automáticos complejos y la actividad clónica no lo son. Otros tipos de crisis generalizadas son las tónicas, las atónicas y las mioclónicas.

Etiología: el tipo de crisis y la edad del paciente aportan indicios etiológicos importantes (**cuadro 181-2**).

CUADRO 181-1 Clasificación de las crisis epilépticas

1. **Crisis focales**

   (Se pueden describir con más detalle al especificar si tienen rasgos motores, sensoriales, autonómicos, cognitivos u otros)

2. **Crisis generalizadas**
   - a. De ausencia
     - Típicas
     - Atípicas
   - b. Tónico-clónicas
   - c. Clónicas
   - d. Tónicas
   - e. Atónicas
   - f. Mioclónicas

3. **Pueden ser focales, generalizadas o imprecisas**

   Espasmos epilépticos

CUADRO 181-2 Causas de las crisis epilépticas

Recién nacidos (<1 mes)	Hipoxia perinatal e isquemia
	Hemorragia intracraneal y traumatismo
	Infección del SNC
	Trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y deficiencia de piridoxina)
	Abstinencia de drogas
	Trastornos del desarrollo
	Trastornos genéticos
Lactantes y niños (>1 mes y <12 años)	Convulsiones febriles
	Trastornos genéticos (metabólicos, degenerativos y síndromes de epilepsia primaria)
	Infecciones del SNC
	Trastornos del desarrollo
	Traumatismo
Adolescentes (12 a 18 años)	Traumatismo
	Trastornos genéticos
	Infecciones
	Tumores cerebrales
	Consumo de drogas
Adultos jóvenes (18 a 35 años)	Traumatismo
	Abstinencia de alcohol
	Consumo de drogas
	Tumor cerebral
	Autoanticuerpos
Adultos mayores (>35 años)	Enfermedades cerebrovasculares
	Tumor cerebral
	Abstinencia de alcohol
	Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, alteraciones electrolíticas e hipoglucemia, hiperglucemia)
	Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC
	Autoanticuerpos

VALORACIÓN CLÍNICA

La anamnesis cuidadosa es esencial porque el diagnóstico de crisis y epilepsia se basa casi siempre sólo en los datos clínicos. El diagnóstico diferencial (**cuadro 181-3**) comprende síncope o crisis psicógenas ("pseudoconvulsiones"). En la valoración general se incluye la investigación de infecciones, traumatismos, toxinas, enfermedades generales, anomalías neurocutáneas y vasculopatías. Diversos fármacos reducen el umbral epiléptico (**cuadro 181-4**). Las asimetrías en el examen neu-

CUADRO 181-3 Diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas

Síncope	**Isquemia cerebral transitoria (TIA)**
Síncope vasovagal	TIA de la arteria basilar
Arritmias cardiacas	**Trastornos del sueño**
Valvulopatía cardiaca	Narcolepsia/cataplejía
Insuficiencia cardiaca	Mioclonías benignas del sueño
Hipotensión ortostática	**Trastornos del movimiento**
Trastornos psicológicos	Tics
Convulsiones psicógenas	Mioclonías no epilépticas
Hiperventilación	Coreoatetosis paroxística
Ataque de pánico	**Consideraciones especiales en los niños**
Alteraciones metabólicas	Accesos de apnea
Desmayos por alcoholismo	Migraña con dolor abdominal recidivante y vómito cíclico
Delirium tremens	Vértigo paroxístico benigno
Hipoglucemia	Apnea
Hipoxia	Terrores nocturnos
Fármacos psicoactivos (p. ej., alucinógenos)	Sonambulismo
Migraña	
Migraña confusional	
Migraña basilar	

rológico indican tumor cerebral, apoplejía, traumatismo u otras lesiones focalizadas. En la figura 181-1 se muestra un método algorítmico.

VALORACIÓN DE LABORATORIO

Las pruebas sanguíneas comunes están indicadas para identificar las causas metabólicas más frecuentes de las crisis, como alteraciones de los electrolitos, la glucemia, el calcio o el magnesio, lo mismo que enfermedades hepáticas o renales. Se debe realizar un análisis de toxinas en la sangre y la orina, en especial cuando no se ha identificado con claridad un factor precipitante. La punción lumbar está indicada cuando se sospecha alguna infección del SNC, como meningitis o encefalitis; es indispensable en los individuos infectados con VIH, aun cuando no haya síntomas o signos que indiquen infección. Debe considerarse la realización de pruebas para anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo en pacientes que se presentan con formas agresivas de epilepsia asociada con trastornos cognitivos.

Electroencefalografía (EEG)

Todos los pacientes deben valorarse lo antes posible con un electroencefalograma, el cual cuantifica la actividad eléctrica del cerebro mediante el registro de los electrodos adheridos al cuero cabelludo. La presentación de *actividad epiléptica electrográfica* durante el episodio, evidente en términos clínicos, es decir, actividad rítmica anormal e iterativa que tiene un inicio y una terminación súbitos, establece de forma inequívoca el diagnóstico. No obstante, la falta de actividad epiléptica electrográfica no descarta un trastorno convulsivo. El electroencefalograma siempre es anormal durante las convulsiones tonicoclónicas generalizadas. Algunas veces es necesaria la vigilancia continua por periodos prolongados para identificar las alteraciones electroencefalográficas. El electroencefalograma puede mostrar descargas anormales durante el periodo interparoxístico que sustentan el diagnóstico de epilepsia y es de utilidad para clasificar los trastornos convulsivos, seleccionar los antiepilépticos y determinar el pronóstico.

CUADRO 181-4 Fármacos y otras sustancias que pueden causar convulsiones
Fármacos alquilantes (p. ej., busulfán, clorambucilo)
Antipalúdicos (cloroquina y mefloquina)
Antimicrobianos y antivirales
Compuestos lactámicos β y relacionados
Quinolonas
Aciclovir
Isoniazida
Ganciclovir
Anestésicos y analgésicos
Meperidina
Fentanilo
Tramadol
Anestésicos locales
Complementos alimentarios
Efedra (*ma huang*)
Ginkgo
Fármacos inmunomoduladores
Ciclosporina
OKT3 (anticuerpos monoclonales contra linfocitos T)
Tacrolimús
Interferones
Psicotrópicos
Antidepresivos (p. ej. bupropion)
Antipsicóticos (p. ej. clozapine)
Litio
Medios de contraste radiográficos
Privación de drogas
Alcohol
Baclofeno
Barbitúricos (de acción breve)
Benzodiazepinas (de acción breve)
Zolpidem
Consumo de drogas
Anfetaminas
Cocaína
Fenciclidina
Metilfenidato
Flumazenilo[a]

[a] En pacientes dependientes de benzodiazepinas.

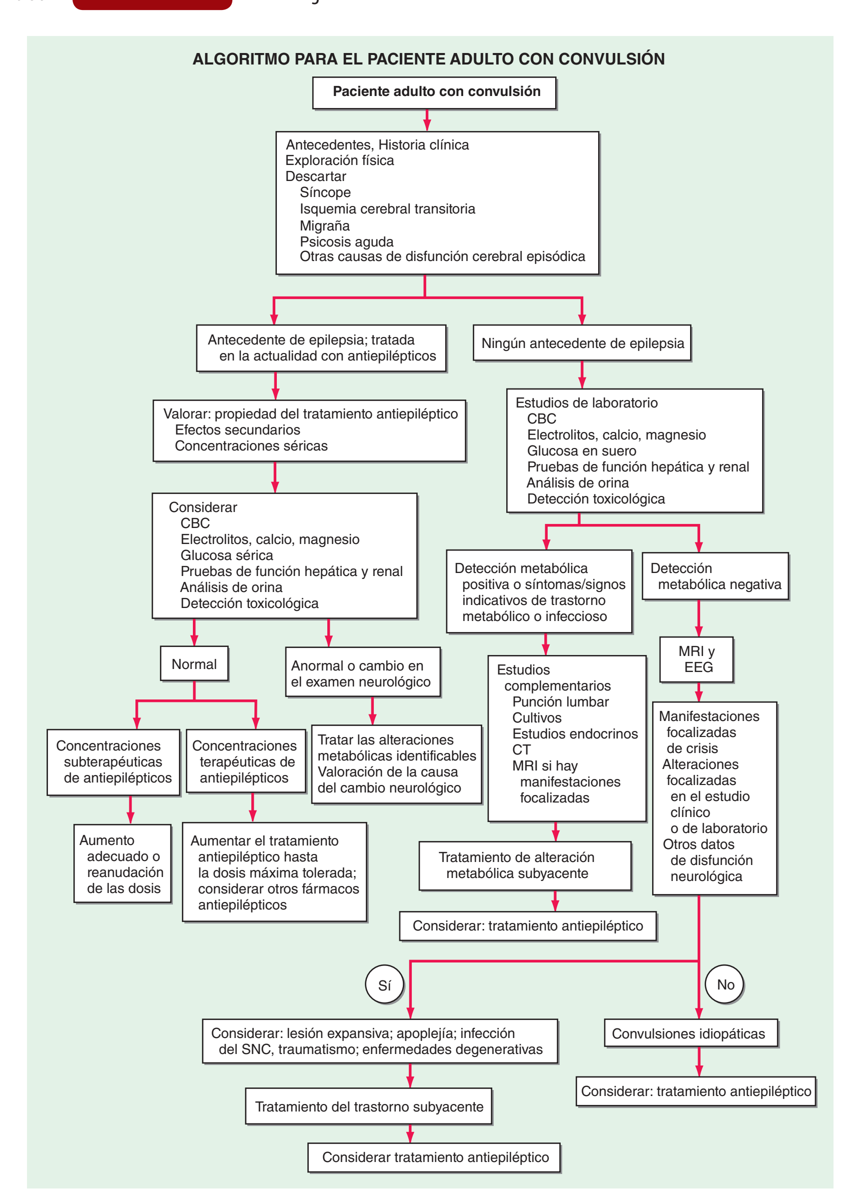


FIGURA 181-1 Valoración del paciente adulto con una crisis epiléptica.

Estudios de imágenes del cerebro

Todos los pacientes con convulsiones recientes deben someterse a estudios de imágenes del cerebro (MRI o CT) para identificar una alteración estructural subyacente; la única excepción son los niños con una anamnesis y exploración muy indicativas de crisis generalizadas benignas, como la epilepsia de tipo pequeño mal. Los métodos de resonancia magnética nuclear más recientes tienen

CUADRO 181-5 Dosis y efectos secundarios de los antiepilépticos usados con regularidad							
					Efectos adversos		
Nombre genérico	**Aplicaciones principales**	**Dosis típica; intervalo de dosis**	**Semivida**	**Intervalo terapéutico**	**Neurológicos**	**Sistémicos**	**Interacciones farmacológicas**[a]
Fenitoína (difenilhidantoína)	Tónico-clónicas De inicio focal	300 a 400 mg/día (3 a 6 mg/kg, adultos; 4 a 8 mg/kg, niños); cada 24 h a 8 h	24 h (amplia variación, según sea la dosis)	10 a 20 μg/mL	Mareo Diplopía Ataxia Incoordinación Confusión	Hiperplasia gingival Linfadenopatía Hirsutismo Osteomalacia Aspereza de los rasgos faciales Exantema cutáneo	Aumento de la concentración por isoniazida, sulfonamida y fluoxetina Los fármacos inductores de enzimas disminuyen sus concentraciones[b] Altera el metabolismo del folato
Carbamazepina	Tonico-clónicas De inicio focal	600-1800 mg/día (15 a 35 mg/kg, en niños); c/12 h (cápsulas o tabletas), tres o cuatro veces al día (suspensión oral)	10 a 17 h (variable por autoinducción; completa tres a cinco semanas después del inicio)	4-12 μg/mL	Ataxia Mareo Diplopía Vértigo	Anemia aplásica Leucopenia Irritación gastrointestinal Hepatotoxicidad Hiponatremia	Los fármacos inductores de enzimas[b] disminuyen sus concentraciones La eritromicina, propoxifeno, isoniazida, cimetidina y fluoxetina disminuyen sus concentraciones

(*continúa*)

CUADRO 181-5 Dosis y efectos secundarios de los antiepilépticos usados con regularidad (*Continuación*)

Nombre genérico	Aplicaciones principales	Dosis típica; intervalo de dosis	Semivida	Intervalo terapéutico	Efectos adversos		Interacciones farmacológicas[a]
					Neurológicos	Sistémicos	
Clobazam	Síndrome de Lennox-Gastaut	10 a 40 mg/día (5 a 20 mg/día para pacientes de <30 kg de peso corporal); c/12 h	36 a 42 h (71 a 82 h para el metabolito menos activo)	No establecido	Fatiga Sedación Ataxia Agresión Insomnio	Estreñimiento Anorexia Exantema cutáneo	Sus concentraciones se incrementan por acción de los inhibidores de CYP2C19
Ácido valproico (valproato sódico, divalproato sódico	Tónico-clónicas De ausencia De ausencia atípicas Mioclónicas De inicio focalizado Atónicas	750 a 2 000 mg/día (20 a 60 mg/kg); una a cuatro veces al día (preparaciones de liberación inmediata y tardía), diaria (preparación de liberación extendida)	15 h	50 a 125 μg/mL	Ataxia Sedación Temblores	Hepatotoxicidad Trombocitopenia Irritación gastrointestinal Aumento de peso Alopecia transitoria Hiperamonemia	Los fármacos inductores de enzimas[b] disminuyen sus concentraciones
Lamotrigina	De inicio focal Tónico-clónicas De ausencia atípicas Mioclónicas Síndrome de Lennox-Gastaut	150 a 500 mg/día; c/12 h (preparación de liberación inmediata), diaria (preparación de liberación extendida) (dosis diaria más baja para regímenes con ácido valproico; dosis diaria más elevada para regímenes con inductores enzimáticos)	25 h 14 h (con inductores de enzimas) 59 h (con ácido valproico)	2.5-20 μg/mL	Mareo Diplopía Sedación Ataxia Cefalea	Exantema cutáneo Síndrome de Stevens-Johnson	Los fármacos inductores de enzimas[b] y anticonceptivos orales disminuyen sus concentraciones El ácido valproico aumenta su concentración

Etosuximida	De ausencia	750 a 1 250 mg/día (20 a 40 mg/kg); c/24 a 12 h	60 h, adultos 30 h, niños	40 a 100 μg/mL	Ataxia Letargo Cefalea	Irritación gastrointestinal Exantema cutáneo Supresión de la médula ósea	Los fármacos inductores de enzimas[b] disminuyen sus concentraciones El ácido valproico aumenta su concentración
Ezogabina	De inicio focal	800 a 1 200 mg/día; c/8 h	7 a 11 h	No establecido	Mareo Fatiga Sedación Confusión Vértigo Temblor	Anomalías de la retina Cambios de coloración de la piel Conducción cardiaca (prolongación del intervalo QT) Retención de orina	Disminución de las concentraciones por inducción enzimática por fármacos[b]
Gabapentina	De inicio focal	900 a 2 400 mg/d; c/6 a 8 h	5 a 9 h	2-20 μg/mL	Sedación Mareo Ataxia Fatiga	Irritación gastrointestinal Aumento de peso Edema	No se conocen interacciones significativas
Topiramato	De inicio focal Tónico-clónicas Síndrome de Lennox-Gastaut	200 a 400 mg/día; c/12 h (preparación de liberación inmediata), diaria (preparación de liberación extendida)	20 h (preparación de liberación inmediata), 30 h (preparación de liberación extendida)	2-20 μg/mL	Enlentecimiento psicomotor Sedación Problemas de la voz o el lenguaje Fatiga Parestesias	Cálculos renales (se evita el empleo con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica) Glaucoma Pérdida de peso Hipohidrosis	Los fármacos inductores de enzimas[b] disminuyen sus concentraciones

(*continúa*)

CUADRO 181-5 Dosis y efectos secundarios de los antiepilépticos usados con regularidad (*Continuación*)

Nombre genérico	Aplicaciones principales	Dosis típica; intervalo de dosis	Semivida	Intervalo terapéutico	Efectos adversos: Neurológicos	Efectos adversos: Sistémicos	Interacciones farmacológicas
Tiagabina	De inicio focal	32 a 56 mg/día; dos a cuatro veces al día (como auxiliar a un régimen de fármacos antiepilépticos inductores de enzimas)	2-5 h (junto con fármacos inductores de enzimas) 7 a 9 h (sin ellos)	No establecido	Confusión Sedación Depresión Mareo Problemas de habla o lenguaje Parestesias Psicosis	Irritación gastrointestinal	Los fármacos inductores de enzimas[b] disminuyen su concentración
Fenobarbital	Tónico-clónicas De inicio focal	60 a 180 mg/d; cada 24 h o hasta tres veces al día	90 h	10 a 40 μg/mL	Sedación Ataxia Confusión Mareo Libido disminuida Depresión	Exantema cutáneo	El ácido valproico y la fenitoína aumentan su concentración
Primidona	Tónico-clónicas De inicio focal	750 a 1 000 mg/d; cada 8 a 12 h	Primidona, 8 a 15 h Fenobarbital, 90 h	Primidona, 4 a 12 μg/mL Fenobarbital, 10 a 40 μg/mL	Mismos observados con fenobarbital		El ácido valproico y la fenitoína aumentan su concentración Disminución de las concentraciones por acción de la fenitoína (incremento de la conversión a fenobarbital)

Clonazepam	Crisis de ausencia Crisis de ausencia atípicas Mioclónicas	1 a 12 mg/d; diaria o hasta cada 8 h	24 a 48 h	10 a 70 μg/mL	Ataxia Sedación Letargia	Anorexia	Los fármacos inductores de enzimas disminuyen su concentración[b]
Felbamato	De inicio focal Síndrome de Lennox-Gastaut Tónico-clónicas	2 400 a 3 600 mg/d; c/6 a 8 h	16 a 22 h	30-60 μg/mL	Insomnio Mareo Sedación Cefalea	Anemia aplásica Insuficiencia hepática Pérdida de peso Irritación gastrointestinal	Aumenta fenitoína, ácido valproico, metabolito activo de carbamazepina
Levetiracetam	De inicio focal	1 000 a 3 000 mg/día; c/12 h (preparación de liberación inmediata), diaria (liberación extendida)	6 a 8 h	5-45 μg/mL	Sedación Fatiga Descoordinación Cambios de humor	Anemia Leucopenia	No se conocen interacciones significativas
Zonisamida	De inicio focal Tónico-clónicas	200 a 400 mg/d; c/12 a 24 h	50 a 68 h	10-40 μg/mL	Sedación Mareo Confusión Cefalea Psicosis	Anorexia Cálculos renales Hipohidrosis	Los fármacos inductores de enzimas[b] disminuyen su concentración

(*continúa*)

CUADRO 181-5 Dosis y efectos secundarios de los antiepilépticos usados con regularidad (*Continuación*)

Nombre genérico	Aplicaciones principales	Dosis típica; intervalo de dosis	Semivida	Intervalo terapéutico	Efectos adversos		Interacciones farmacológicas
					Neurológicos	Sistémicos	
Oxcarbazepina[c]	De inicio focal Tónico-clónicas	900 a 2 400 mg/d (30 a 45 mg/kg, niños); c/12 h	10 a 17 h (para metabolito activo)	10-35 μg/mL	Fatiga Ataxia Mareo Diplopía Vértigo Cefalea	Véase carbamazepina	Los fármacos inductores de enzimas[b] disminuyen su concentración Puede aumentar la fenitoína
Lacosamida	De inicio focalizado	200 a 400 mg/d; c/12 h	13 h	No establecido	Mareo Ataxia Diplopía Vértigo	Irritación gastrointestinal Conducción cardiaca (prolongación del intervalo PR)	Los fármacos inductores de enzimas[b] disminuyen su concentración
Rufinamida	Síndrome de Lennox-Gastaut	3 200 mg/d (45 mg/kg, niños); c/12 h	6 a 10 h	No establecido	Sedación Fatiga Mareo Ataxia Cefalea Diplopía	Irritación gastrointestinal Leucopenia Conducción cardiaca (Acortamiento del intervalo QT)	Los fármacos inductores de enzimas[b] disminuyen su concentración El ácido valproico aumenta su concentración Puede aumentar la fenitoína

[a] Sólo ejemplos; por favor véase otra bibliografía para un listado amplio de todas las posibles interacciones medicamentosas.
[b] Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital.

CUADRO 181-6 Selección de fármacos antiepilépticos

De inicio generalizado tónico-clónicas	Focal	Crisis de ausencia típica	Crisis de ausencia atípicas, mioclónicas, atónicas
Primera línea			
Lamotrigina	Lamotrigina	Ácido valproico	Ácido valproico
Ácido valproico	Carbamazepina	Etosuximida	Lamotrigina
	Oxcarbazepina	Lamotrigina	Topiramato
	Fenitoína		
	Levetiracetam		
Alternativas			
Zonisamida[a]	Topiramato	Lamotrigina	Clonazepam
Fenitoína	Zonisamida[a]	Clonazepam	Felbamato
Carbamazepina	Ácido valproico		Clonazepam
Oxcarbazepina	Tiagabina[a]		Rufinamida
Topiramato	Gabapentina[a]		
Fenobarbital	Lacosamida[a]		
Primidona	Exogabina[a]		
Felbamato	Fenobarbital		
	Primidona		
	Felbamato		

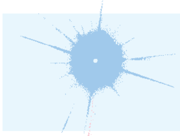
[a] Como tratamiento adjunto.

más sensibilidad para detectar alteraciones en la estructura cortical, lo que comprende atrofia del hipocampo vinculada con esclerosis temporal mesial, lo mismo que anomalías de la migración neuronal.

TRATAMIENTO CONVULSIONES Y EPILEPSIA

- Control agudo de las convulsiones
  - El paciente debe colocarse en posición de decúbito semiprono con la cabeza hacia un lado para evitar la aspiración.
  - No deben introducirse por la fuerza depresores linguales u otros objetos entre los dientes apretados.
  - Se debe administrar oxígeno por medio de mascarilla facial.
  - Es necesario corregir de inmediato los trastornos metabólicos reversibles (p. ej., hipoglucemia, hiponatremia, hipocalcemia y abstinencia de drogas o alcohol).
  - En el capítulo 22 se describe el tratamiento del estado epiléptico.
- El tratamiento de largo plazo comprende a las anomalías subyacentes, evitar factores precipitantes, instituir tratamiento profiláctico con antiepilépticos o cirugía y atender varios aspectos psicológicos y sociales.
- La elección de la farmacoterapia antiepiléptica depende de varios factores, entre ellos el tipo de crisis, el esquema de dosificación y los efectos secundarios potenciales (cuadros 181-5 y 181-6).
- El objetivo terapéutico es la cesación total de las crisis, sin efectos adversos, mediante un solo fármaco (monoterapia) y un esquema posológico que sea fácil de seguir por el paciente.
  - Si resulta inefectiva, la medicación debe incrementarse a la dosis máxima tolerada, con base sobre todo en la respuesta clínica, más que en las concentraciones séricas.

– Si pese a ello no se consigue el control, debe agregarse un segundo fármaco y, cuando se logre la cesación, el primer fármaco puede reducirse de forma gradual. Algunos individuos necesitan politerapia con dos o más compuestos, aunque la finalidad debe ser la monoterapia.
– Los pacientes con ciertos síndromes epilépticos (p. ej., epilepsia del lóbulo temporal) son resistentes a menudo al tratamiento médico y se benefician de la escisión quirúrgica del foco convulsivo.



Para una revisión más detallada, véase Lowenstein DH: Convulsiones y epilepsia, cap. 445, p. 2542, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

182 Demencia

Demencia

La demencia es un deterioro adquirido de la capacidad cognitiva que altera el desempeño satisfactorio de las actividades cotidianas. La memoria es la capacidad cognitiva que más a menudo se pierde con la demencia; 10% de las personas mayores de 70 años y 20 a 40% de los individuos mayores de 85 años tienen una amnesia identificable en clínica. En la demencia también resultan afectadas otras facultades mentales, como el lenguaje, la capacidad visuoespacial, el cálculo, el juicio y la resolución de problemas. Los déficits neuropsiquiátricos y sociales se presentan en muchos síndromes de demencia y dan origen a depresión, aislamiento, alucinaciones, delirios, agitación, insomnio y desinhibición. La demencia es casi siempre crónica y progresiva.

Diagnóstico

Las herramientas breves de detección, como el miniexamen del estado mental (MMSE), la valoración cognitiva de Montreal (MOCA) y el examen Cognistat son pruebas de detección útiles y ayudan a vigilar la progresión. Debe realizarse la valoración funcional para ayudar a determinar el impacto de la enfermedad día a día.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Demencia

Diagnóstico diferencial: la demencia tiene muchas causas (cuadro 182-1). Es esencial excluir factores tratables; los diagnósticos potencialmente reversibles más comunes son depresión, hidrocefalia y dependencia de alcohol. Las principales demencias degenerativas pueden distinguirse casi siempre por los síntomas, los signos y los datos distintivos en los estudios de neuroimagen (cuadro 182-2).

Historia clínica: un inicio subagudo de confusión puede representar delirio y es razón para investigar intoxicación, infecciones o trastornos metabólicos (cap. 16). Una persona anciana con amnesia de avance lento en el curso de varios años tiene probablemente enfermedad de Alzheimer (AD). Un cambio en la personalidad, desinhibición, aumento de peso o ingestión compulsiva indican demencia de tipo frontotemporal (FTD), no enfermedad de Alzheimer; la apatía, la pérdida de la función ejecutiva, las alteraciones progresivas en el lenguaje o una memoria o capacidades visuoespaciales relativamente conservadas también indican una FTD. La demencia

CUADRO 182-1 Diagnóstico diferencial de la demencia

Causas más frecuentes de demencia	
Enfermedad de Alzheimer	Alcoholismo[a]
Demencia vascular	Espectro de PDD/LBD
Multiinfarto	Intoxicación por drogas y fármacos[a]
Enfermedad difusa de la sustancia blanca (de Binswanger)	
Causas menos frecuentes de demencia	
Deficiencias de vitaminas	Trastornos tóxicos
Tiamina (B_1): encefalopatía de Wernicke[a]	Intoxicación por drogas, fármacos y narcóticos[a]
B_{12} (degeneración combinada subaguda)[a]	Intoxicación por metales pesados[a]
Ácido nicotínico (pelagra)[a]	Toxinas orgánicas
Insuficiencia endocrina y de otros órganos	Psiquiátricas
Hipotiroidismo[a]	Depresión (pseudodemencia)[a]
Insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing[a]	Esquizofrenia[a]
Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo[a]	Trastorno de conversión[a]
Insuficiencia renal[a]	Trastornos degenerativos
Insuficiencia hepática[a]	Enfermedad de Huntington
Insuficiencia pulmonar[a]	Demencia con cuerpos de Lewy
Infecciones crónicas	Parálisis supranuclear progresiva
VIH	Atrofia de sistemas múltiples
Neurosífilis[a]	Ataxias hereditarias (algunas variantes)
Papovavirus (virus JC) (leucoencefalopatía multifocal progresiva)	Trastornos del espectro de degeneración lobar frontotemporal
Tuberculosis, infecciones micóticas e infecciones por protozoarios[a]	Esclerosis múltiple
Enfermedad de Whipple[a]	Síndrome de Down del adulto con enfermedad de Alzheimer
Traumatismo craneoencefálico y lesión cerebral difusa	Complejo de Guam de ELA-Parkinson-demencia
	Enfermedades priónicas (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
Encefalopatía por traumatismo crónico	Diversas
Hematoma subdural crónico[a]	Sarcoidosis[a]
Posanoxia	Vasculitis[a]
Posencefalitis	CADASIL, etc.
Hidrocefalia normotensa[a]	Porfiria intermitente aguda[a]
Hipotensión intracraneal	Crisis no convulsivas recidivantes[a]
Neoplásicas	Trastornos adicionales en niños o adolescentes
Tumor cerebral primario[a]	Neurodegeneración relacionada con cinasa de pantotenato
Tumor cerebral metastásico[a]	Panencefalitis esclerosante subaguda
Encefalitis límbica paraneoplásica/autoinmunitaria[a]	Trastornos metabólicos (p. ej., enfermedades de Wilson y Leigh, leucodistrofias, lipidosis y mutaciones mitocondriales)

[a] Demencia potencialmente reversible.
Abreviaturas: CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; LBD, enfermedad de Cuerpos de Lewy; PDD, demencia por enfermedad de Parkinson; ELA, esclerosis lateral amiotrófica.

CUADRO 182-2 Diferenciación clínica de las principales demencias

Enfermedad	Síntomas principales	Estado mental	Datos neuropsiquiátricos	Datos neurológicos	Estudios de imagen
AD	Amnesia	Amnesia episódica	Irritabilidad, ansiedad, depresión	Al principio normal	Atrofia de corteza entorrinal y del hipocampo
FTD	Apatía; falta de criterio/introspección, habla/lenguaje pobres; hiperoralidad	Frontal/ejecutivo, lenguaje; respeta la capacidad de dibujar	Apatía, desinhibición, compulsión, consumo excesivo de alimentos	Puede tener parálisis de la mirada vertical, rigidez axial, distonía, síndrome de la mano ajena o MND	Atrofia frontal, insular o temporal; por lo general respeta el lóbulo parietal posterior
DLB	Alucinaciones visuales, trastornos de conducta durante el sueño REM, delirio, síndrome de Capgras y parkinsonismo	Dibujo y frontal/ ejecutivo; respeta la memoria; propensión al delirio	Alucinaciones visuales, depresión, trastorno del sueño y delirios	Parkinsonismo	Atrofia parietal posterior; hipocampos más grandes que en la AD
CJD	Demencia, trastornos del estado de ánimo, ansiedad y trastornos del movimiento	Variable, frontal/ ejecutivo, cortical focalizado, memoria	Depresión, ansiedad, psicosis en algunos pacientes	Mioclono, rigidez y parkinsonismo	Listones corticales e hiperintensidad de ganglios basales o del tálamo en la MRI de difusión/ recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR)
Vascular	A menudo súbitos, pero no siempre; variables; apatía, caídas y debilidad focalizada	Frontal/ejecutivo, lentitud cognitiva; puede respetar la memoria	Apatía, delirios y ansiedad	Por lo general lentitud motora, espasticidad; puede ser normal	Infartos corticales o subcorticales, enfermedad de sustancia blanca confluente

Abreviaturas: AD, enfermedad de Alzheimer; CBD, degeneración corticobasal; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; DLB, demencia con cuerpos de Lewy; FLAIR, recuperación con inversión atenuada de líquido; FTD, demencia frontotemporal; MND, enfermedad de motoneurona; MRI, imagen por resonancia magnética; PSP, parálisis supranuclear progresiva, REM, movimientos oculares rápidos.

con cuerpos de Lewy (DLB) se caracteriza por la presentación inicial de alucinaciones visuales, parkinsonismo, tendencia al delirio, sensibilidad a fármacos psicoactivos o un trastorno de conducta REM (RBD, la pérdida de parálisis musculoesquelética durante la ensoñación).

Un antecedente de apoplejía sugiere demencia vascular, la cual también puede presentarse con hipertensión, fibrilación auricular, vasculopatía periférica y diabetes. La evolución rápida de la demencia con mioclono indica enfermedad priónica, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). La demencia rápidamente progresiva con síntomas psiquiátricos y convulsiones sugiere *encefalitis paraneoplásica asociada con anticuerpos contra receptores de NMDA*; los pacientes afectados a menudo son mujeres jóvenes con teratomas ováricos. Las alteraciones de la marcha son notorias en la demencia vascular, enfermedad de Parkinson, DLB o hidrocefalia normotensa. Las múltiples parejas sexuales o el consumo de drogas intravenosas deben ser motivo para investigar una infección, en particular VIH o sífilis. Un antecedente de traumatismo craneoencefálico puede indicar hematoma subdural crónico, encefalopatía traumática crónica, o hidrocefalia de presión normal. El alcoholismo indica desnutrición y deficiencia de tiamina. Un antecedente de cirugía gástrica puede tener como resultado pérdida de factor intrínseco y deficiencia de vitamina B_{12}. Un análisis cuidadoso de los fármacos, sobre todo sedantes y tranquilizantes, puede ser razón para pensar en una intoxicación farmacológica. Se observa un antecedente familiar de demencia en la enfermedad de Huntington, y en formas familiares de AD, FTD, DLB o enfermedad por priones. El insomnio o la pérdida de peso se presentan a menudo con deterioro cognitivo relacionado con depresión, el cual también puede deberse al deceso reciente de un ser querido.

Exploración: es esencial documentar la demencia, buscar otros signos de afectación del sistema nervioso, así como signos de una enfermedad multiorgánica que puede ser la causa del trastorno cognitivo. La enfermedad de Alzheimer no afecta a los sistemas motores hasta en una etapa tardía. En cambio, los pacientes con demencia frontotemporal presentan a menudo rigidez axial, parálisis supranuclear de la mirada o manifestaciones de esclerosis lateral amiotrófica. En la demencia con cuerpos de Lewy, los síntomas iniciales pueden ser la instauración reciente de un síndrome parkinsoniano (temblor en reposo, rigidez de rueda dentada, bradicinesia y marcha festinante). Las caídas inexplicables, la rigidez axial, la disfagia y los déficits en la mirada indican parálisis supranuclear progresiva (PSP).

Los déficit neurológicos focales pueden presentarse en la demencia vascular o en caso de un tumor cerebral. La demencia con mielopatía y neuropatía periférica indican deficiencia de vitamina B_{12}. Una neuropatía periférica también puede señalar deficiencia subyacente de vitamina o intoxicación por metales pesados. La piel seca y fría, la pérdida de pelo y la bradicardia indican hipotiroidismo. La confusión relacionada con los movimientos estereotipados repetitivos puede indicar una actividad epiléptica persistente. Las alteraciones auditivas o la pérdida de la agudeza visual producen confusión y desorientación que se interpretan de forma errónea como demencia. Tales déficits sensoriales son comunes en los ancianos.

Selección de estudios diagnósticos: no debe soslayarse una causa reversible o tratable, pese a que no es común una causa única; por consiguiente, en la valoración deben utilizarse múltiples pruebas, cada una de las cuales aporta información parcial. En el cuadro 182-3 se presenta gran parte de las pruebas de detección de la demencia. Las guías terapéuticas recomiendan la realización de biometría hemática completa, electrolitos, pruebas de función tiroidea y renal, concentraciones de vitamina B_{12} y estudios de neuroimagen (CT o MRI). No se considera necesaria de manera sistemática la punción lumbar, pero está indicada si se considera un trastorno infeccioso o inflamatorio; las concentraciones de proteína tau en el líquido cefalorraquídeo y de amiloide β_{42} muestran patrones diferentes con diversas demencias, aunque su sensibilidad y especificidad no son suficientemente elevadas para indicar su uso sistemático. Rara vez es útil un EEG excepto que se sugiera enfermedad por priones o un trastorno epiléptico no convulsivo subyacente. Aún se está valorando la utilidad de los estudios de imagen, metabólicos funcionales para el diagnóstico de demencia; en fecha reciente los estudios de imagen con amiloide han mostrado resultados promisorios para el diagnóstico de AD; la principal utilidad clínica es para descartar AD como probable causa de demencia en pacientes con estudios negativos. Puede estar indicada la biopsia encefálica para diagnosticar vasculitis, neoplasias potencialmente tratables o infecciones inusuales.

CUADRO 182-3 Valoración del paciente con demencia

Valoración sistemática	Pruebas enfocadas opcionales	Pruebas de utilidad ocasional
Antecedentes	Pruebas psicométricas	EEG
Exploración física	Radiografías torácicas	Función paratiroidea
Pruebas de laboratorio	Punción lumbar	Función suprarrenal
Función tiroidea (TSH)	Función hepática	Metales pesados en orina
Vitamina B_{12}	Función renal	Tasa de eritrosedimentación
Biometría hemática completa	Detección de toxina en la orina	Angiografía
Electrolitos	VIH	Biopsia cerebral
CT/MRI	Apolipoproteína E	SPECT
	RPR o VDRL	PET
		Exámenes de laboratorio en busca de auto-anticuerpos
Categorías diagnósticas		
Causas reversibles	**Demencias irreversibles/degenerativas**	**Trastornos psiquiátricos**
Ejemplos	Ejemplos	Depresión
Hipotiroidismo	Enfermedad de Alzheimer	Esquizofrenia
Deficiencia de tiamina	Demencia frontotemporal	Reacción conversiva
Deficiencia de vitamina B_{12}	Enfermedad de Huntington	
Hidrocefalia normotensa	Demencia con cuerpos de Lewy	
Hematoma subdural	Vasculares	
Infección crónica	Leucoencefalopatías	
Tumor cerebral	Enfermedad de Parkinson	
Intoxicación por drogas		
Encefalopatía autoinmunitaria		
	Trastornos adjuntos tratables	
	Depresión	Agitación
	Crisis epilépticas	"Agotamiento" del cuidador
	Insomnio	Efectos secundarios de fármacos

Abreviaturas: PET, tomografía por emisión de positrones; RPR, reagina plasmática rápida (prueba); SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único; TSH, hormona estimulante del tiroides; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory* (prueba para sífilis).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La causa más común de demencia; 10% de todas las personas >70 años de edad tienen pérdida significativa de la memoria y más de 50% cursa con enfermedad de Alzheimer. El costo es >50 000 dólares estadounidenses por año para un solo paciente con enfermedad de Alzheimer avanzada.

Manifestaciones clínicas

Los cambios cognitivos siguen patrones característicos que inician con alteración de la memoria y que más tarde afectan el lenguaje y ocasionan déficits visuoespaciales, aunque en 20% de los casos no ocurren síntomas de la memoria, como dificultad para encontrar palabras, problemas con la organización o para la navegación. Es frecuente que la pérdida de la memoria no se reconozca al principio, lo cual se debe en parte a que se conservan los modales sociales hasta fases más avanzadas; las alteraciones en las actividades de la vida diaria (mantener el control de las finanzas o citas) llaman la atención de amigos y familiares.

Una vez que la pérdida de la memoria empiezan a reconocerla el paciente y su pareja y desciende 1.5 desviaciones estándar por debajo de lo normal en pruebas estandarizadas de memoria, se aplica el término *deficiencia cognitiva leve* (MCI); en el transcurso de cuatro años progresa cerca de 50% hacia AD. La desorientación, la falta de criterio, la falta de concentración, la afasia y la apraxia son cada vez más evidentes a medida que evoluciona la enfermedad. Los pacientes pueden sentirse frustrados o no percatarse de sus déficits. En la AD en etapa terminal, los pacientes se tornan rígidos, mudos, incontinentes y quedan confinados a la cama. Es posible que se necesite ayuda para realizar las tareas más simples, como comer, vestirse y usar el inodoro. A menudo, el deceso del paciente se debe a desnutrición, infecciones secundarias, embolia pulmonar, enfermedad cardiaca o, las más de las veces, aspiración. La duración típica es de ocho a 10 años, pero la evolución puede fluctuar entre uno y 25 años.

Patogenia

Los factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer son vejez y un antecedente familiar positivo y antecedente de traumatismo cefálico con concusión. Los datos patológicos consisten en placas neuríticas que constan en parte de amiloide Aβ, derivado de la proteína precursora de amiloide (APP); marañas neurofibrilares que constan de proteínas tau anormalmente fosforilada. El alelo ε4 de la apolipoproteína E (apo E) acelera la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer y se relaciona con casos familiares esporádicos y de inicio tardío. Las pruebas para apo E no están indicadas como una prueba de predicción. Las causas genéticas poco frecuentes de enfermedad de Alzheimer son el síndrome de Down y las mutaciones en los genes de APP, presenilina I y presenilina II; todas parecen incrementar la producción de amiloide Aβ. Se dispone de pruebas genéticas para las mutaciones de presenilina; es probable que sea reveladora sólo en casos de AD familiar con inicio a edad temprana.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- Esta enfermedad no puede curarse y no se dispone de ningún fármaco que sea en verdad eficaz. El objetivo es emplear los inhibidores de la colinesterasa de manera prudente; instituir tratamiento sintomático para los problemas conductuales; y compenetrarse con el paciente, sus familiares y otros cuidadores.
- El donepezilo, la rivastigmina, la galantamina y la memantina están aprobados por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La tacrina ya no se usa debido a su hepatotoxicidad. Con excepción de la memantina, la acción de estos fármacos es la inhibición de la colinesterasa con un incremento consecutivo de las concentraciones cerebrales de acetilcolina. La memantina bloquea al parecer los canales sobreexcitados del N-metil-D-aspartato (NMDA).
  - Estos compuestos sólo tienen una eficacia moderada y se relacionan con una mejoría de las evaluaciones que realizan los cuidadores que atienden a los pacientes y con una aparente menor velocidad de declive en las puntuaciones de pruebas cognitivas sobre periodos hasta de tres años.
  - El donepezilo, dosis ideal de 10 mg/día VO, tiene la ventaja de producir pocos efectos secundarios y se utiliza una sola dosis diaria.
- El tratamiento de sustitución hormonal no es de utilidad en la prevención de la enfermedad de Alzheimer en las mujeres y no se ha observado beneficio alguno con el tratamiento con estrógeno en los casos ya establecidos de la enfermedad.
- Los estudios con asignación al azar de *Ginkgo biloba* han encontrado que no es efectivo. Los estudios retrospectivos sugieren que los NSAID y las estatinas pueden tener un efecto protector sobre la demencia si se utilizan antes del inicio de la enfermedad, pero no presentan beneficios en la enfermedad de Alzheimer establecida.
- Otros métodos experimentales actúan sobre el amiloide, ya sea al disminuir su producción o al favorecer su eliminación por inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales. Nuevos estudios clínicos se dirigen a personas de edad avanzada con estado cognitivo normal que son positivos para amiloide con PET.
- La depresión, que es común en la enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas, puede responder a los antidepresivos o a los inhibidores de la colinesterasa. Los inhibidores selec-

tivos de la recaptación de serotonina (SSRI) a menudo se utilizan por su baja tasa de efectos anticolinérgicos secundarios. Es esencial el tratamiento de los problemas conductuales en combinación con la familia y cuidadores.
- La sedación, el control de la excitación por lo general incluye dosis bajas de antipsicóticos atípicos, pero estudios clínicos recientes han mostrado eficacia leve con efectos secundarios significativos relacionados con el sueño y con la marcha; además, todos los antipsicóticos tienen alertas para individuos de edad avanzada, ya que incrementan el riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte y por tanto deben utilizarse con precaución.
- Las libretas y los recordatorios diarios pueden funcionar como auxiliares para la memoria en las primeras etapas. Es necesario valorar la seguridad en cocinas, baños y recámaras. Al final los pacientes deben dejar de manejar. Es común el agotamiento del cuidador; quizá sea necesario ingresar al paciente a un hogar de asistencia. Los grupos de apoyo locales y nacionales (*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) constituyen recursos valiosos.

OTRAS CAUSAS DE LA DEMENCIA

Demencia frontotemporal

Muchas veces empieza en las décadas quinta a séptima; en este grupo de edades es casi tan prevalente como la enfermedad de Alzheimer. A diferencia de esta última, los síntomas conductuales predominan en los estadios tempranos de la FTD. Heterogénea en extremo, se presenta con combinaciones de desinhibición, demencia, apraxia, parkinsonismo y enfermedad de motoneurona. Puede ser esporádica o hereditaria. El tratamiento es sintomático; no se conoce algún tratamiento para retrasar la evolución o mejorar los síntomas cognitivos. Muchas de las conductas que acompañan a la demencia frontotemporal, como depresión, hiperoralidad, compulsiones e irritabilidad, pueden mejorar con los SSRI.

Demencia con cuerpos de Lewy

Se caracteriza por alucinaciones visuales, parkinsonismo, fluctuaciones en el estado de alerta, caídas y a menudo RBD. La demencia puede anteceder o ser consecutiva a la aparición del parkinsonismo; cuando ocurre posterior a un diagnóstico establecido de enfermedad de Parkinson, muchos usan el término demencia por enfermedad de Parkinson (PDD). Pueden ser de utilidad los programas de ejercicios para incrementar la función motora y proteger contra lesiones inducidas por caídas, además de la administración de antidepresivos para el tratamiento de la depresión. Puede considerarse el uso de antipsicóticos en dosis bajas para aliviar la psicosis, aunque los pacientes con DLB son extremadamente sensibles a estos fármacos y pueden experimentar deterioro de los síntomas extrapiramidales.

Demencia vascular

Por lo regular sigue un patrón de múltiples episodios de tipo apopléjico (demencia multiinfarto) o enfermedad difusa de la sustancia blanca (leucoaraiosis, encefalopatía aterosclerótica subcortical y enfermedad de Binswanger) (fig. 182-1). A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, pueden manifestarse al inicio signos neurológicos focalizados (p. ej., hemiparesia). El tratamiento se enfoca en las causas subyacentes de la aterosclerosis.

Hidrocefalia normotensa (NPH)

Es poco frecuente; se presenta como un trastorno de la marcha (atáxica o apráxica), demencia e incontinencia urinaria. La marcha mejora en algunos pacientes después de la derivación ventricular; la demencia y la incontinencia no mejoran. El diagnóstico es difícil de documentar y el cuadro clínico se puede confundir con otras causas diversas de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer; en términos históricos, muchos individuos tratados por hidrocefalia de presión normal han padecido otras demencias.

Enfermedad de Huntington

Se manifiesta por corea, alteraciones de la conducta y un trastorno frontal/ejecutivo (cap. 54). De manera característica, se inicia en la cuarta a la quinta décadas de la vida, pero puede presentarse

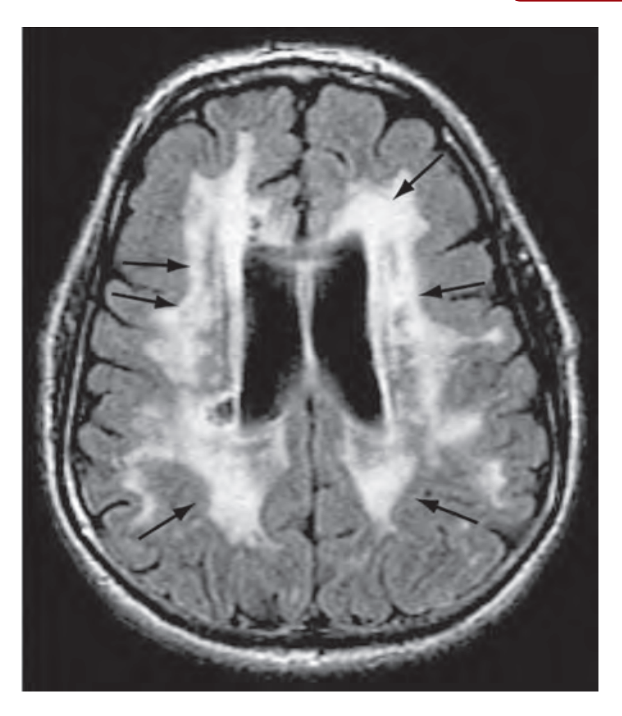
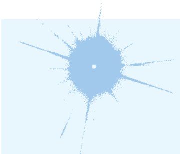


FIGURA 182-1 Enfermedad difusa de la sustancia blanca. La MRI axil con recuperación de la inversión atenuada por líquido (FLAIR) a través de los ventrículos laterales reveló múltiples áreas de hiperintensidad (*flechas*) que afectan la sustancia blanca periventricular, así como la corona radiada y el cuerpo estriado. Aunque se presenta en algunos individuos con cognición normal, esta manifestación es más acentuada en los pacientes con demencia de origen vascular.

a cualquier edad. Se hereda mediante un patrón autosómico dominante en virtud de la amplia repetición de trinucleótido en el gen que codifica a la proteína huntingtina. El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas, además de asesoramiento genético. Se debe instituir tratamiento sintomático para los movimientos y las conductas; los SSRI ayudan a mejorar la depresión.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD)

Las enfermedades por priones como la de Creutzfeldt-Jakob son muy poco frecuentes (alrededor de un caso por millón). La CJD es un trastorno de rápida evolución que se manifiesta por demencia, signos corticales focalizados, rigidez y mioclono; el paciente muere en menos de un año después del primer síntoma. Las descargas periódicas notablemente anormales en el EEG y listones corticales con hiperintensidad de los núcleos basales en la MRI con imágenes ponderadas en difusión y con recuperación de la inversión atenuada por líquido (FLAIR) son características diagnósticas. No existe un tratamiento de utilidad demostrada.



Para una revisión más detallada, véase Seeley WW, Miller BL: Demencia, cap. 35, p. 170, Seeley WW, Miller BL: Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, cap. 448, p. 2598, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

183 Enfermedad de Parkinson

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Parkinsonismo es un término general usado para definir un complejo de síntomas que se manifiesta mediante bradicinesia (lentitud de movimientos voluntarios) con rigidez, temblor o ambos; tiene un amplio diagnóstico diferencial (**cuadro 183-1**). La *enfermedad de Parkinson* (PD) es el parkinsonismo idiopático sin signos de alteración neurológica más difundida. La enfermedad de Parkinson afecta a >1 millón de individuos en Estados Unidos. Las edades más frecuentes de inicio se encuentran en la séptima década de la vida; su curso es progresivo durante 10 a 25 años; hay temblores ("cuenta monedas" en las manos) en reposo (4 a 6 Hz). Es común la presentación con temblor confinado a una extremidad o un lado del cuerpo. Otros datos son: rigidez ("en rueda dentada", aumento de la resistencia de tipo engrane que se presenta con los movimientos pasivos de la extremidad), bradicinesia, rostro inexpresivo, inmóvil (máscara facial) con disminución de la frecuencia del parpadeo, voz hipofónica, babeo, alteración de los movimientos alternantes rápidos, micrografía (escritura con letra pequeña), disminución de la oscilación del brazo y postura "encorvada" flexionada al caminar, marcha con arrastre de los pies, dificultad para comenzar o detener la marcha, giro en bloque (necesidad de dar múltiples pasos para girarse), retropulsión (tendencia a caerse hacia atrás). Entre los aspectos no motores de la enfermedad de Parkinson figuran la depresión y la ansiedad, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño, sensación de inquietud interna, pérdida del olfato (*anosmia*) y anomalías de la función autónoma. La fuerza muscular es normal, lo mismo que los reflejos tendinosos profundos y la valoración sensorial. El diagnóstico se basa en la historia clínica y la exploración física; los estudios de neuroimagen, el EEG y los análisis del líquido cefalorraquídeo son casi siempre normales para la edad.

CUADRO 183-1 Diagnóstico diferencial del parkinsonismo

Enfermedad de Parkinson	Parkinsonismos atípicos	Parkinsonismo secundario	Otros trastornos neurodegenerativos
Genética	Atrofia de sistemas múltiples (MSA)	Inducido por fármacos	Enfermedad de Wilson
Esporádica	MSA Tipo cerebeloso (MSA-c)	Tumor	Enfermedad de Huntington
Demencia con cuerpos de Lewy	MSA Tipo Parkinson (MSA-p)	Infección	Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral
	Parálisis supranuclear progresiva	Vascular	
	Degeneración ganglionar corticobasal	Hidrocefalia normotensa	SCA 3 (ataxia espinocerebelosa)
	Demencia frontotemporal	Traumatismo Insuficiencia hepática	Ataxia y temblor de parkinsonismo relacionado con cromosoma X frágil
		Toxinas (p. ej., monóxido de carbono, manganeso, MPTP, cianuro, hexano, metanol, disulfuro de carbono)	Enfermedad por priones Distonía-parkinsonismo (DYT3)) Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo

Abreviatura: MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

FISIOPATOLOGÍA

La mayor parte de los casos de enfermedad de Parkinson ocurre de forma esporádica y tiene una causa desconocida. La degeneración de las neuronas de la *pars compacta* pigmentada de la sustancia negra en el mesencéfalo produce falta de impulsos dopaminérgicos hacia el cuerpo estriado y acumulación de gránulos citoplásmicos de inclusión intraneural (cuerpos de Lewy). Se desconoce la causa de la muerte celular, pero puede deberse a la generación de radicales libres y al estrés oxidativo, inflamación o disfunción mitocondrial; aún no se ha determinado de forma concluyente un factor ambiental como causante de la enfermedad de Parkinson. Existen formas genéticas raras de parkinsonismo (~5% de los casos); las más comunes son las mutaciones en los genes en la glucocerebrosidasa, *LRRK2*, de la sinucleína α o la parkina. La edad de inicio temprano indica una posible causa genética de la enfermedad de Parkinson, aunque una variante genética (*LLRK2*) produce la enfermedad en el mismo intervalo de edad que la enfermedad de Parkinson esporádica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El *parkinsonismo atípico* se refiere a un grupo de trastornos neurodegenerativos que se relacionan por lo regular con una neurodegeneración más extendida que la identificada en la enfermedad de Parkinson y que incluye atrofia de múltiples sistemas (MSA), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y degeneración ganglionar corticobasal (CBGD) y demencia frontotemporal (FTD). El parkinsonismo secundario puede vincularse con fármacos (neurolépticos, así como fármacos gastrointestinales como la metoclopramida, los cuales bloquean la dopamina), infección o exposición a toxinas como el monóxido de carbono o el manganeso. En el cuadro 183-2 se muestran algunos rasgos que sugieren que el parkinsonismo puede deberse a una alteración distinta de la enfermedad de Parkinson.

CUADRO 183-2 Manifestaciones que sugieren causa atípica o secundaria de parkinsonismo

Síntomas/signos	Diagnóstico alternativo a considerar
Antecedentes	
Deterioro temprano del habla y la marcha (ausencia de temblor, ausencia de asimetría motora)	Parkinsonismo atípico
Exposición a neurolépticos	Parkinsonismo inducido por fármacos
Inicio antes de los 40 años de edad	Forma genética de PD
Hepatopatía	Enfermedad de Wilson, degeneración hepatolenticular distinta de la de Wilson
Alucinaciones tempranas y demencia con desarrollo tardío de características de PD	Demencia con cuerpos de Lewy
Diplopía, incapacidad para mirar hacia abajo	PSP
Respuesta escasa o nula a una prueba con levodopa	Parkinsonismo atípico o secundario
Exploración física	
Demencia como primer síntoma o como manifestación temprana	Demencia con cuerpos de Lewy
Hipotensión ortostática prominente	MSA-p
Signos cerebelosos notorios	MSA-c
Sacudidas oculares lentas con incapacidad para mirar hacia abajo	PSP
Temblor postural simétrico de alta frecuencia (6 a 10 Hz) con un componente cinético notorio	Temblor esencial

Abreviaturas: MSA-c, atrofia de múltiples sistemas de tipo cerebeloso; MSA-p, atrofia de múltiples sistemas de tipo Parkinson; PD, Enfermedad de Parkinson; PSP, parálisis supranuclear progresiva.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE PARKINSON (FIG. 183-1, CUADRO 183-3)

Los objetivos son mantener las funciones y evitar complicaciones inducidas por fármacos; el tratamiento se instituye cuando los síntomas interfieran con la calidad de vida. La bradicinesia, el temblor, la rigidez y la postura anormal responden en los estadios tempranos; los síntomas cognitivos, la hipofonía, la disfunción autonómica y las dificultades de equilibrio tienen una respuesta pobre.

LEVODOPA

- Se administra de manera sistemática en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa para evitar su metabolismo periférico hasta dopamina y el desarrollo de náusea y vómito. En Estados Unidos, la levodopa se combina con carbidopa.
- También se encuentra disponible en formulaciones de liberación controlada y en combinación con un inhibidor de la catecol-O-metil transferasa (COMT) (véase más adelante).
- Es aún el tratamiento sintomático más efectivo para la enfermedad de Parkinson y debe dudarse del diagnóstico si no hay respuesta a la medicación a pesar de una prueba adecuada.
- Los efectos secundarios incluyen náusea, vómito e hipotensión ortostática, que pueden evitarse con una dosificación gradual.
- Las complicaciones motoras inducidas por levodopa consisten en fluctuaciones en la respuesta motora y movimientos involuntarios conocidos como discinesias.
- Cuando los pacientes toman de manera inicial el fármaco, los beneficios son prolongados; con el tratamiento continuado, la duración del beneficio que sigue a una dosis individual se torna progresivamente más breve ("efecto de desvanecimiento").

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

- Es un grupo diverso de fármacos que actúan de modo directo sobre los receptores de dopamina. Las más de las veces se utilizan agonistas de dopamina distintos de la ergotamina de segunda generación (p. ej., pramipexol, ropinirol, rotigotina).
- Comparados con la levodopa, los agonistas de dopamina actúan en forma más extendida y producen así una estimulación más uniforme de los receptores de dopamina; respecto de la levodopa, son menos proclives a inducir discinesias.
- Son efectivos como fármacos monoterapéuticos y como adyuvantes en el tratamiento de carbidopa/levodopa.
- Los efectos secundarios incluyen náusea, vómito e hipotensión postural. Las alucinaciones y el deterioro cognitivo son más comunes en comparación con la levodopa, de tal modo que exigen cautela en los individuos mayores de 70 años.
- Se ha reportado sedación con episodios súbitos en que el individuo se queda dormido mientras conduce un automóvil.
- Se vinculan con trastornos de control de impulsos, incluidos el juego patológico, la hipersexualidad y la ingestión y la compra compulsivas.

INHIBIDORES DE MAO-B

- Bloquean el metabolismo central de la dopamina y aumentan las concentraciones sinápticas del neurotransmisor; por lo general son seguros y se toleran bien.
- Proporcionan beneficios antiparkinsonianos menores cuando se usan como monoterapia en la etapa temprana.
- Investigaciones recientes han estudiado si estos fármacos pueden alterar el curso de la enfermedad; sin embargo, su importancia a largo plazo es imprecisa.

INHIBIDORES DE COMT

- Cuando se administra la levodopa con un inhibidor de la descarboxilasa, se metaboliza sobre todo por acción de la COMT; los inhibidores de la COMT aumentan la semivida de eliminación de la levodopa y mejoran su disponibilidad en el cerebro.
- Combinar la levodopa con un inhibidor de la COMT reduce el tiempo de "desvanecimiento".

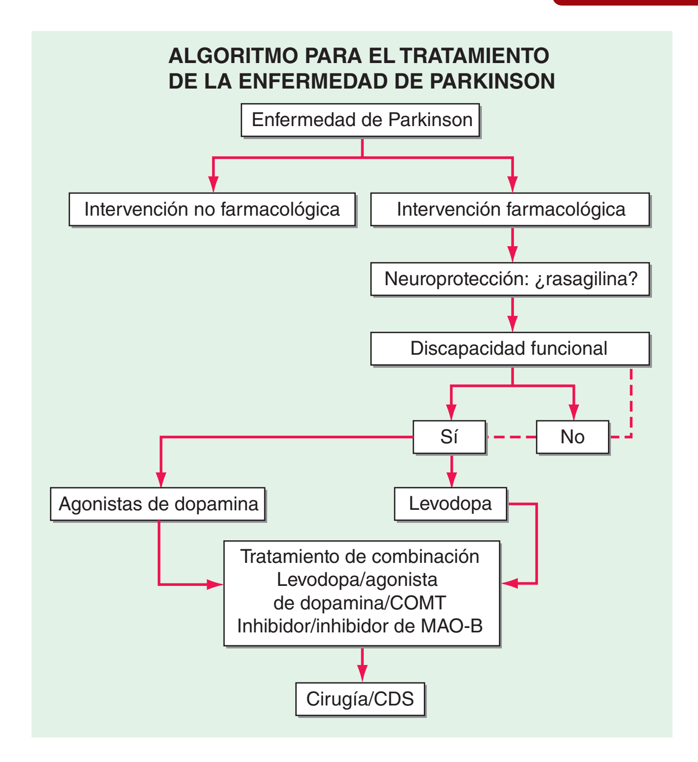


FIGURA 183-1 Opciones terapéuticas para el control de la enfermedad de Parkinson. Los puntos de decisión incluyen: 1. Introducción de un tratamiento neuroprotector: no se ha determinado que algún fármaco tenga aprobación actual para neuroprotección o modificación de la enfermedad, pero hay varios compuestos que tienen este potencial, según algunos estudios de laboratorio y estudios clínicos preliminares (p. ej., rasagilina, 1 mg/d; coenzima, Q10 1200 mg/d; así como los agonistas de la dopamina, ropinirol y pramipexol). 2. Cuándo iniciar el tratamiento sintomático: por lo regular se inicia un tratamiento en el momento del diagnóstico o en fase temprana en el curso de la enfermedad porque los pacientes pueden tener alguna discapacidad incluso en un estadio temprano, y existe la posibilidad de que el tratamiento temprano pueda preservar mecanismos compensatorios benéficos; sin embargo, algunos expertos recomiendan esperar hasta que haya discapacidad funcional antes de instituir el tratamiento. 3. Qué tratamiento iniciar: muchos expertos recomiendan iniciar con un inhibidor de monoaminooxidasa tipo B (MAO-B) en pacientes con afección leve, por el buen perfil de seguridad del fármaco y el potencial de efecto modificador de la enfermedad; agonistas de dopamina para pacientes jóvenes con incapacidad funcional significativa con el fin de reducir las complicaciones motoras y levodopa para pacientes con enfermedad avanzada, individuos de edad avanzada o aquellos con alteración cognitiva. Estudios recientes sugieren que el empleo temprano de polifarmacia, utilizando dosis bajas de múltiples fármacos evita los efectos secundarios relacionados con las dosis elevadas de un solo fármaco. 4. Tratamiento de las complicaciones motoras: típicamente se tratan con régimen combinado y con el fin de intentar reducir la discinesia e incrementar el tiempo de actividad (tiempo "on"). Cuando el tratamiento médico no puede proporcionar un control satisfactorio, pueden considerarse tratamientos quirúrgicos como de DBS o goteo intestinal continuo de levodopa/carbidopa en gel. 5. Métodos no farmacológicos: intervenciones como ejercicio, educación y tratamiento de sostén deben considerarse a lo largo de la evolución de la enfermedad. CDS, estimulación dopaminérgica continua; COMT, catecol-O-metil transferasa (*adaptado de C Olanow et al.*: *Neurology 72: S1, 2009*).

CUADRO 183-3 Fármacos administrados con frecuencia para el tratamiento de la enfermedad de parkinson[a]

Fármaco	Dosis disponibles	Dosis típicas
Levodopa[a]		
Carbidopa/levodopa	10/100, 25/100, 25/250 mg	200-1 000 mg de levodopa/d 2-4 veces/d
Benserazida/levodopa	25/100, 50/200 mg	
Carbidopa/levodopa CR	25/100, 50/200 mg	
Benserazida/levodopa MDS	25/200, 25/250 mg	
Parcopa	10/100, 25/100, 25/250	
Carbidopa/levodopa/entacapona	12.5/50/200, 18.75/75/200, 25/100/200, 31.25/125/200, 37.5/150/200, 50/200/200 mg	
Agonistas de la dopamina		
Pramipexol	0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 mg	0.25-1.0 mg tid
Pramipexol ER	0.375, 0.75, 1.5. 3.0, 4.5 mg	1-3 mg/d
Ropinirol	0.25, 0.5, 1.0, 3.0 mg	6-24 mg/d
Ropinirol XL	2, 4, 6, 8 mg	6-24 mg/d
Parche de rotigotina	Parches de 2-, 4-, 6-, 8- mg	4-24 mg/d
Apomorfina SC		2-8 mg
Inhibidores de COMT		
Entacapona	200 mg	200 mg con cada dosis de levodopa
Tolcapona	100, 200 mg	100-200 mg c/8 h
Inhibidores de MAO-B		
Selegilina	5 mg	5 mg c/12 h
Rasagilina	0.5, 1.0 mg	1.0 mg cada mañana (QAM)

[a] El tratamiento debe individualizarse. En general, los fármacos deben iniciarse con dosis bajas y ajustarse luego a la dosis óptima.
Nota: los fármacos no deben suspenderse en forma repentina, sino disminuirse o interrumpirse de manera gradual, según sea apropiado.
Abreviaturas: COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; MAO-B, monoaminooxidasa tipo B.

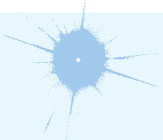
OTROS TRATAMIENTOS MÉDICOS

- Los anticolinérgicos (trihexifenidilo, benztropina) tienen su mayor efecto clínico sobre los temblores. Su uso en ancianos es limitado debido a su propensión a inducir disfunción urinaria, glaucoma y en particular deterioro cognitivo.
- Se desconoce el mecanismo de acción de la amantadina; es un bloqueador de NMDA; se usa con mucha frecuencia como antidiscinésico en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Los efectos secundarios incluyen *livedo reticularis*, aumento de peso y deterioro de la función cognitiva; debe descontinuarse con lentitud, dado que los pacientes pueden experimentar síntomas de abstención.

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

- En casos resistentes se debe considerar el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson.

- La estimulación encefálica profunda (DBS) del núcleo subtalámico (STN) o del globo pálido interno (GPi) ha sustituido en gran medida a la cirugía de ablación (p. ej., palidotomía o talamotomía).
- La DBS está indicada principalmente en pacientes que sufren incapacidad por temblor grave o complicaciones motoras inducidas por levodopa; este procedimiento es muy beneficioso en muchos pacientes.
- Las contraindicaciones para la cirugía incluyen enfermedad de Parkinson atípica, deterioro cognitivo, enfermedad psiquiátrica mayor, comorbilidades médicas sustanciales y edad avanzada (un factor relativo).
- Están en investigación procedimientos quirúrgicos experimentales que incluyen tratamientos celulares, genoterapias y factores tróficos.



Para una revisión más detallada, véase Olanow CW, Schapira AHV: Obeso JA: Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento, cap. 449, p. 2609, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

184 Trastornos atáxicos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas pueden incluir problemas de la marcha, visión borrosa debida a nistagmo, disartria ("arrastrada"), descoordinación de manos y temblor con los movimientos. *Diagnóstico diferencial:* la marcha inestable relacionada con vértigo por enfermedad del nervio vestibular o laberíntica puede asemejarse a la inestabilidad de la marcha que se presenta en las enfermedades cerebelosas, pero produce una percepción de movimiento, desvanecimiento o mareo. Las alteraciones sensoriales también pueden simular enfermedades cerebelosas; en la ataxia sensorial, el desequilibrio se agrava de forma considerable cuando se eliminan los estímulos visuales (signo de Romberg). Rara vez la debilidad en la parte proximal de ambas piernas simula ataxia cerebelosa.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Ataxia

Las causas se agrupan mejor al determinar si la ataxia es simétrica o focalizada y de acuerdo con la evolución (cuadro 184-1). También es importante distinguir si la ataxia se presenta en forma aislada o como parte de un trastorno neurológico de múltiples sistemas. La ataxia simétrica aguda se debe casi siempre a fármacos, toxinas incluyendo el alcohol, infecciones virales o un síndrome posinfeccioso (sobre todo varicela). La ataxia simétrica subaguda o crónica puede deberse a hipotiroidismo, deficiencia de vitaminas, infecciones (enfermedad de Lyme, tabes dorsal y enfermedad priónica), alcoholismo, otras toxinas o un trastorno hereditario (véase más adelante). Una ataxia progresiva mediada por factores inmunitarios se relaciona con anticuerpos antigliadina; la biopsia del intestino delgado puede revelar atrofia vellosa debida a enteropatía por gluten. Se han vinculado concentraciones elevadas séricas de

CUADRO 184-1 Causas de la ataxia cerebelosa

Signos simétricos y progresivos			Signos cerebelosos focalizados e ipsolaterales		
Aguda (horas a días)	**Subaguda (días a semanas)**	**Crónica (meses a años)**	**Aguda (horas a días)**	**Subaguda (días a semanas)**	**Crónica (meses a años)**
Intoxicación: alcohol, litio, fenitoína y barbitúricos (antecedente positivo y detección toxicológica) Cerebelitis vírica aguda (LCR que sustenta una infección vírica aguda) Síndrome posinfección	Intoxicación: mercurio, solventes, gasolina, pegamento; quimioterapéuticos citotóxicos, fármacos de hemoterapia Alcohólico-nutricional (deficiencia de vitaminas B_1 y B_{12}) Borreliosis de Lyme	Síndrome paraneoplásico Síndrome de anticuerpo antigliadina Hipotiroidismo Enfermedades hereditarias Tabes dorsal (sífilis terciaria) Toxicidad de la fenitoína Amiodarona	Vascular: infarto cerebeloso, hemorragia o hematoma subdural Infeccioso: absceso cerebeloso (lesión por efecto de masa en la MRI/CT, antecedente que sustenta una lesión)	Neoplásicas: glioma cerebeloso o tumor metastásico (positivo para neoplasia en MRI/CT) Desmielinizantes: esclerosis múltiple (antecedentes, LCR y MRI son consistentes) Leucoencefalopatía multifocal relacionada con sida (prueba de VIH positiva y recuento de linfocitos CD4+ para sida)	Gliosis estable consecutiva a lesión vascular o placa desmielinizante (lesión estable en MRI/CT de varios meses de antigüedad) Lesión congénita: malformaciones de Chiari o Dandy-Walker (malformación observada en la MRI/CT)

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computarizada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

anticuerpos contra descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) con un síndrome atáxico progresivo que afecta el habla y la marcha. La ataxia cerebelosa no familiar progresiva después de los 45 años de edad indica un síndrome paraneoplásico, ya sea degeneración cerebelosa cortical subaguda (ovárica, mamaria, pulmonar, enfermedad de Hodgkin) u opsoclono-mioclono (neuroblastoma, mama y pulmón).

La ataxia unilateral indica una lesión focalizada en el hemisferio cerebeloso ipsolateral o sus conexiones. Una causa importante de la ataxia unilateral aguda es la apoplejía. El efecto de masa de la hemorragia cerebelosa o el edema por el infarto cerebeloso puede comprimir estructuras del tronco encefálico y producir alteraciones en la conciencia y signos protuberanciales ipsolaterales (pupilas pequeñas, parálisis del sexto o séptimo nervios); es posible que la ataxia de las extremidades no sea evidente. Otras enfermedades que producen ataxia asimétrica o unilateral son tumores, esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva (estados de inmunodeficiencia) y malformaciones congénitas.

ATAXIAS HEREDITARIAS

Pueden ser autosómicas dominantes, autosómicas recesivas o mitocondriales (herencia materna); se reconocen más de 30 trastornos (**cap. 451e**, en HPMI-19). La ataxia de Friedreich es la más común; es autosómica recesiva y comienza antes de los 25 años de edad; se presenta ataxia con arreflexia, dedos dirigidos hacia arriba, déficit en el sentido de la vibración y la posición, miocardiopatía, dedos en martillo y escoliosis; se vincula con una repetición expandida de trinucleótido en el intrón del gen que codifica la frataxina; una segunda forma de ataxia hereditaria se relaciona con el síndrome de deficiencia de vitamina E determinado de forma genética. Las ataxias con patrón de herencia dominante más comunes son la ataxia espinocerebelosa (SCA)1 (atrofia olivopontocerebelosa; gen de la "ataxina-1") (**fig. 184-1**), la SCA2 (ataxina-2; pacientes originarios de Cuba e India) y la SCA3 (enfermedad de Machado-Joseph); todas ellas pueden manifestarse en la forma de ataxia con signos

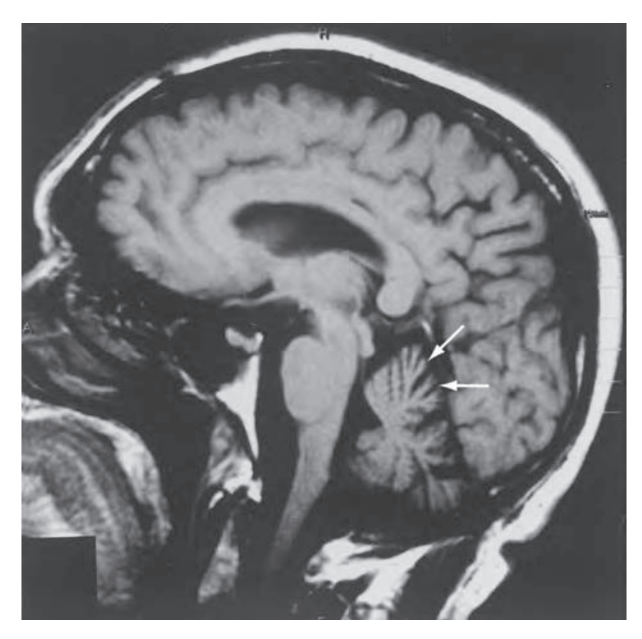


FIGURA 184-1 MRI sagital del cerebro de un varón de 60 años de edad con ataxia de la marcha y disartria consecutiva a SCA1 que ilustra la atrofia cerebelosa (*flechas*). SCA1, ataxia espinocerebelosa de tipo 1.

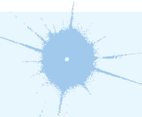
del tronco encefálico o extrapiramidales; la SCA3 también puede manifestarse por distonía o amiotrofia; los genes para cada trastorno contienen repeticiones inestables de trinucleótido en la región codificadora.

VALORACIÓN

El enfoque diagnóstico está determinado por las características de la ataxia (cuadro 184-1). En las ataxias simétricas se efectúan detecciones farmacológicas y toxicológicas; se determinan concentraciones de vitaminas B_1, B_{12} y E y se revisan las pruebas de función tiroidea; se efectúan pruebas para sífilis y borreliosis de Lyme; se determinan anticuerpos antigliadina y anti-GAD; anticuerpos paraneoplásicos (cap. 77), y a menudo están indicados los estudios del líquido cefalorraquídeo. Se dispone de pruebas genéticas para muchas ataxias hereditarias. En las ataxias unilaterales o asimétricas, la resonancia magnética o la tomografía computarizada representan la primera prueba de elección; la CT no es sensible para reconocer lesiones no hemorrágicas del cerebelo.

TRATAMIENTO ATAXIA

- El objetivo más importante es identificar entidades tratables, incluidos hipotiroidismo, deficiencias vitamínicas y causas infecciosas.
- La ataxia con anticuerpos antigliadina y la enteropatía por gluten pueden mejorar con una dieta carente de gluten.
- Los trastornos paraneoplásicos suelen ser resistentes al tratamiento, pero algunos pacientes mejoran tras la resección del tumor o la inmunoterapia (cap. 77).
- Se deben administrar vitaminas B_1, B_{12} y E a los pacientes con concentraciones deficientes.
- Los efectos nocivos de la fenitoína y el alcohol sobre el cerebelo son bien conocidos y tales exposiciones deben evitarse en los pacientes con ataxia de cualquier causa.
- No hay tratamiento comprobado para ninguna de las ataxias autosómicas dominantes. Es importante el asesoramiento familiar y genético.
- Hay evidencia preliminar de que la idebenona, un depurador de radicales libres, puede mejorar la hipertrofia miocárdica en la ataxia de Friedreich; no hay indicios de que mejore la función neurológica.
- La hemorragia cerebelosa y otras lesiones de efecto de masa de la fosa posterior pueden necesitar tratamiento quirúrgico de urgencia para evitar la compresión letal del tronco encefálico.



Para una revisión más detallada, véase Rosenberg RN: Trastornos atáxicos, cap. 450, p. 2626, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

185 Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora

La esclerosis lateral amiotrófica (ALS) es la forma más común de enfermedad progresiva de la neurona motora (cuadro 185-1). La ALS es efecto de la degeneración de las neuronas motoras en todos los planos del SNC, entre ellos las astas anteriores de la médula espinal, los núcleos motores del tronco encefálico y la corteza motriz. La ALS familiar (FALS) representa 5 a 10% del total y por lo general se hereda como un trastorno autosómico dominante.

CUADRO 185-1 Enfermedades esporádicas de la neurona motora

Crónicas	**Entidad**
Neuronas motoras superiores e inferiores	Esclerosis lateral amiotrófica
Predominantemente neuronas motoras superiores	Esclerosis lateral primaria
Predominantemente neuronas motoras inferiores	Neuropatía motora multifocalizada con bloqueo de la conducción
	Neuropatía motora con paraproteinemia o cáncer
	Neuropatías periféricas predominantemente motoras
Otras	
Relacionadas con otros trastornos neurodegenerativos	
Trastornos secundarios de la neurona motora (cuadro 185-2)	
Agudas	
Poliomielitis	
Herpes zoster	
Virus coxsackie	
Virus del Nilo occidental	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aparece casi siempre a mitad de la vida y la mayor parte de los casos evoluciona hasta la muerte en un lapso de tres a cinco años. En la mayoría de las sociedades se observa una incidencia de 1 a 3 por cada 100 000 y una prevalencia de 3 a 5 por cada 100 000. El cuadro clínico es variable y depende de que las neuronas motoras superiores o las inferiores estén afectadas de manera más notable al principio.

Los síntomas iniciales comunes son debilidad, atrofia muscular, rigidez y calambres, así como contracciones de los músculos de las manos y los brazos, a menudo primero en los músculos intrínsecos de la mano. Las piernas están afectadas con menor gravedad que los brazos y son frecuentes las manifestaciones de rigidez en las piernas, calambres y debilidad. Los síntomas de afectación del tronco encefálico comprenden disfagia, la cual puede desencadenar neumonía por broncoaspiración y alteración en el aporte de energía; puede haber una atrofia notable de la lengua que origina dificultades en la articulación de palabras (disartria), la fonación y la deglución. La debilidad de los músculos respiratorios lleva a la insuficiencia respiratoria. Las características adicionales que distinguen a la ALS son la falta de alteraciones sensoriales, la parálisis pseudobulbar (p. ej., risa involuntaria y llanto) y una función intestinal o vesical conservada. La demencia no es un componente de la ALS esporádica; en algunas familias, la ALS es cohereditaria, con demencia frontotemporal caracterizada por anomalías conductuales por disfunción del lóbulo frontal (cap. 182).

FISIOPATOLOGÍA

El dato patológico distintivo es la muerte de las neuronas motoras inferiores (que constan de las células del asta anterior en la médula espinal y sus homólogas del tronco encefálico que inervan los músculos bulbares) y de las neuronas motoras superiores o corticoespinales (que se originan en la quinta capa de la corteza motora y que descienden por la vía piramidal para hacer sinapsis con las neuronas motoras inferiores). Aunque al principio la ALS puede implicar tan sólo una pérdida selectiva de la función de las neuronas motoras superiores o inferiores, al final ocasiona la pérdida progresiva de las dos; la falta de afectación clara de los dos tipos de neurona motora puede invalidar el diagnóstico de ALS.

VALORACIÓN DE LABORATORIO

La EMG proporciona datos objetivos de desnervación muscular extensa no circunscrita al territorio de los nervios periféricos y raíces nerviosas individuales. El LCR suele ser normal. Pueden estar elevadas las enzimas musculares (p. ej., CK).

Varios tipos de trastornos secundarios de las neuronas motoras que se asemejan a la ALS son tratables (cuadro 185-2). Por tanto, a todos los pacientes se los somete a una investigación cuidadosa de estos trastornos.

CUADRO 185-2 Etiología de los trastornos de las neuronas motoras

Categoría diagnóstica	Estudios
Lesiones estructurales	MRI de la cabeza (incluido el agujero occipital y la columna cervical)
Tumores parasagitales o del agujero occipital	
Espondilosis cervical	
Malformación de Chiari o fístula en el encéfalo o la médula espinal	
Malformación arteriovenosa de la médula espinal	
Infecciones	Análisis y cultivo del LCR
Bacterianas: tétanos y borreliosis de Lyme	Título de Lyme
Virales: poliomielitis y herpes zoster	Anticuerpos antivirales
Retrovirales: mielopatía	Títulos de HTLV-1
Intoxicaciones y agentes físicos	Orina de 24 h para metales pesados
Toxinas: plomo, aluminio y otros	Concentración de plomo sérico
Fármacos: estricnina y fenitoína	
Choque eléctrico y radiación por rayos X	
Mecanismos inmunitarios	Biometría hemática completa[a]
Discrasias de células plasmáticas	Velocidad de eritrosedimentación[a]
Polirradiculopatía autoinmunitaria	Proteína total[a]
Neuropatía motora con bloqueo de la conducción	Anticuerpos anti-GM1[a]
Paraneoplásicas	Anticuerpo anti-Hu
Paracarcinomatosas	MRI y biopsia de médula ósea
Metabólicas	Glucemia en ayuno[a]
Hipoglucemia	Química sanguínea sistemática, incluido el calcio[a]
Hiperparatiroidismo	PTH
Hipertiroidismo	Función tiroidea[a]
Deficiencia de folato, vitamina B_{12}, vitamina E	Concentraciones de vitamina B_{12}, vitamina E y folato[a]
Deficiencia de cobre, zinc	Zinc y cobre séricos[a]
Absorción deficiente	Grasa en heces de 24 h, caroteno y tiempo de protrombina
Disfunción mitocondrial	Lactato, piruvato y amoniaco en ayuno Considérese análisis de mtDNA

(*continúa*)

CUADRO 185-2 Etiología de los trastornos de las neuronas motoras (*Continuación*)

Categoría diagnóstica	Estudios
Hiperlipidemia	Electroforesis de lípidos
Hiperglicinuria	Aminoácidos en orina y suero Aminoácidos en el LCR
Trastornos hereditarios	DNA de leucocitos para análisis mutacional
Superóxido dismutasa	
TDP43	
FUS/TLS	
Defecto en el receptor de andrógeno (enfermedad de Kennedy)	
Deficiencia de hexosaminidasa	
Deficiencia infantil de glucosidasa α (enfermedad de Pompe)	

[a] Denota estudios que deben obtenerse en todos los casos.
Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; FUS/TLS, fusionado en sarcoma/translocado en liposarcoma; HTLV-1, virus linfotrópico de linfocito T humano; PTH, hormona paratiroidea.

A menudo se necesitan MRI o una mielografía con CT para descartar lesiones por compresión del agujero occipital o la columna cervical. Cuando la afectación está restringida sólo a las neuronas motoras inferiores, otra entidad importante es la neuropatía motora multifocalizada con bloqueo de la conducción (MMN). Una neuropatía axonal motriz inferior y difusa que simula la ALS se relaciona algunas veces con trastornos hematopoyéticos como linfoma o mieloma múltiple; un componente M en el suero debe ser motivo para considerar una biopsia de médula ósea. La borreliosis de Lyme también ocasiona neuropatía axonal de la neurona motora inferior, de manera característica con dolor intenso en la extremidad proximal y pleocitosis en el LCR. Otros trastornos tratables que se asemejan en ocasiones a la ALS son la intoxicación crónica por plomo y la tirotoxicosis.

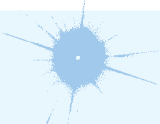
Los estudios de funcionamiento pulmonar ayudan al tratamiento de la ventilación. La valoración de la deglución identifica a los pacientes susceptibles de broncoaspiración. Se dispone de pruebas genéticas para la dismutasa de superóxido 1 (SOD1) (20% de las FALS) y para las mutaciones raras en otros genes.

TRATAMIENTO ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

- No existe un tratamiento que detenga el proceso patológico subyacente en la ALS.
- El fármaco riluzol produce una prolongación moderada de la supervivencia; en un estudio, las tasas de supervivencia con riluzol (100 mg/d) a los 18 meses fueron similares a las obtenidas con placebo a los 15 meses. Puede actuar al disminuir la liberación de glutamato y por tanto la muerte neuronal excitotóxica. Los efectos secundarios del riluzol incluyen náusea, mareo, pérdida de peso y elevación de las enzimas hepáticas.
- En la actualidad se realizan estudios clínicos de varios tratamientos para ALS, intervenciones como los oligonucleótidos no codificantes que disminuyen la expresión de la proteína mutante SOD1 se hallan bajo investigación contra ALS mediada por SOD1.
- Diversos sistemas de rehabilitación ayudan en grado considerable a los pacientes con ALS. Las férulas para la caída del pie facilitan la ambulación y las férulas para la extensión de los dedos potencian la prensión.
- El apoyo respiratorio puede mantener vivos a los pacientes. En los enfermos que optan por no recibir apoyo respiratorio de largo plazo mediante una traqueostomía, el respirador con presión positiva por la boca o la nariz suministra un alivio transitorio (varias semanas) a la

hipercapnia y la hipoxia. También son útiles los dispositivos respiratorios que producen tos artificial; éstos ayudan a despejar las vías respiratorias y evitan la neumonía por aspiración.

- Cuando la enfermedad bulbar impide la masticación y la deglución normales, la gastrostomía es útil para restaurar la nutrición y la hidratación normales.
- Los sintetizadores del lenguaje pueden facilitar el habla cuando hay una parálisis bulbar avanzada.
- La *Amyotrophic Lateral Sclerosis Association* (*www.alsa.org*) ofrecen información sobre la ALS en internet.



Para una revisión más detallada, véase Brown RH Jr: Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora, cap. 452, p. 2631, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

186 Trastornos del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) (**fig. 186-1**) inerva todo el neuroeje y se distribuye en todos los órganos y sistemas. Regula la presión arterial (BP), la frecuencia cardiaca, el sueño y la función vesical e intestinal. Opera de manera automática, de tal modo que su importancia esencial se reconoce sólo cuando se altera su función y ello produce una disautonomía.

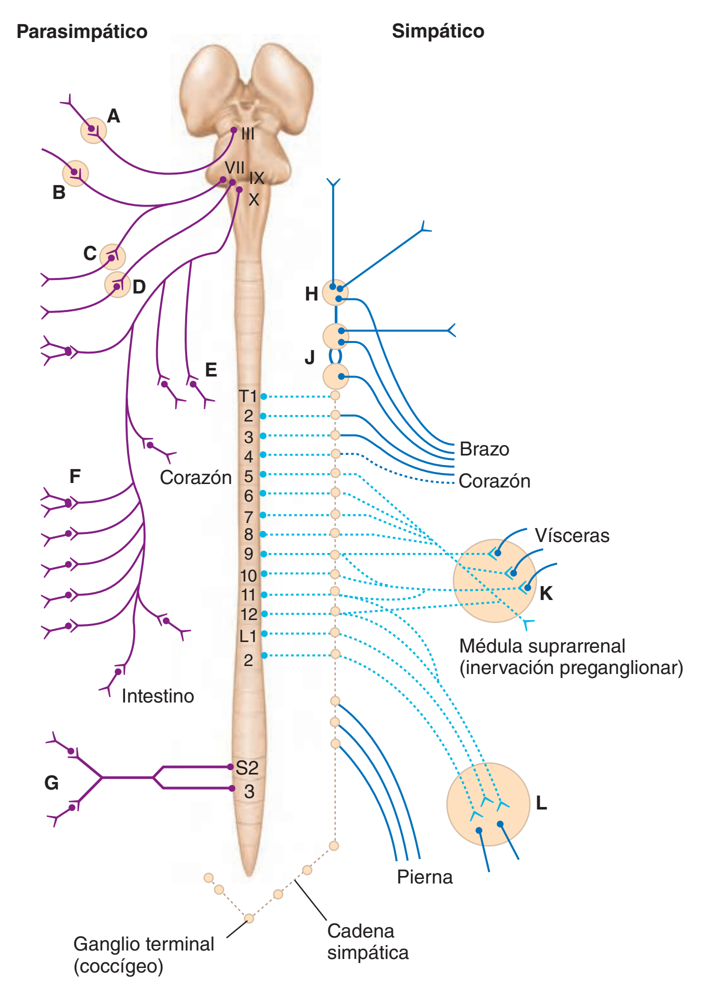
En el **cuadro 186-1** se resumen las características fundamentales del SNA. Las respuestas a la activación simpática o parasimpática tienen a menudo efectos opuestos; la activación parcial de los dos sistemas permite la integración simultánea de múltiples funciones del organismo.

Se deben considerar los trastornos de la función autónoma en el diagnóstico diferencial de los pacientes con hipotensión ortostática inexplicable, disfunción del sueño, impotencia, disfunción vesical (polaquiuria, tenesmo urinario o incontinencia), diarrea, estreñimiento, síntomas gastrointestinales superiores (distensión abdominal, náusea, vómito de alimentos no recientes), alteraciones del lagrimeo o anomalías de la transpiración (hiperhidrosis o hipohidrosis).

La *hipotensión ortostática* (OH) es tal vez la característica más discapacitante de la disfunción autónoma. Se presenta síncope cuando el descenso de la presión arterial altera el riego sanguíneo cerebral (**cap. 50**). Otras manifestaciones de alteración en los barorreflejos son la hipertensión en decúbito dorsal, una frecuencia cardiaca fija independientemente de la postura, hipotensión posprandial y una presión arterial nocturna elevada. Muchos pacientes con hipotensión ortostática tienen un diagnóstico precedente de hipertensión. Las causas más comunes de hipotensión ortostática no son de origen neurológico y deben distinguirse de las causas neurógenas.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Trastornos del sistema nervioso autónomo

El primer paso en la valoración de la hipotensión ortostática sintomática es la exclusión de las causas tratables. La historia clínica debe incluir un análisis de los fármacos que pueden ocasionar hipotensión ortostática (p. ej., diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos, etanol, narcóticos, insulina, agonistas de la dopamina, barbitúricos y antagonistas de los conductos del calcio); la hipotensión ortostática desencadenada por fármacos también puede ser el primer signo de un



Sistema parasimpático
de pares craneales III, VII, IX, X
y nervios sacros 2 y 3

A Ganglio ciliar
B Ganglio esfenopalatino (pterigopalatino)
C Ganglio submandibular
D Ganglio ótico
E Células ganglionares vagales en la pared del corazón
F Células ganglionares vagales en la pared intestinal
G Ganglios pélvicos

Sistema simpático
desde T1-L2
Fibras preganglionares ············
Fibras posganglionares ————

H Ganglio cervical superior
J Ganglio cervical medio y ganglio cervical inferior (estrellado) que incluye el ganglio de T1
K Ganglio celiaco y otros ganglios abdominales
L Ganglios simpáticos abdominales inferiores

FIGURA 186-1 Representación esquemática del sistema nervioso autónomo. (*Tomado de M. Moskowitz: Clin Endocrinol Metab 6:745, 1977.*)

CUADRO 186-1 Consecuencias funcionales de la activación normal del SNA

	Simpáticas	Parasimpáticas
Frecuencia cardiaca	Aumentada	Disminuida
Presión arterial	Aumentada	Levemente reducida
Vejiga	Hipertonía del esfínter	Micción (disminución del tono)
Motilidad intestinal	Disminución de la motilidad	Aumentada
Pulmón	Broncodilatación	Broncoconstricción
Glándulas sudoríparas	Transpiración	—
Pupilas	Dilatación	Constricción
Glándulas suprarrenales	Liberación de catecolaminas	—
Función sexual	Eyaculación, orgasmo	Erección
Glándulas lagrimales	—	Lagrimeo
Glándulas parótidas	—	Salivación

***Abreviatura*:** SNA, sistema nervioso autónomo.

trastorno autónomo subyacente. Es posible que la historia clínica del paciente revele una causa oculta de los síntomas (p. ej., diabetes, enfermedad de Parkinson) o mecanismos adicionales específicos (p. ej., insuficiencia del bombeo cardiaco y disminución del volumen intravascular).

Es necesario investigar la relación de los síntomas con las comidas (estasis esplácnica), ponerse de pie al despertarse por la mañana (hipovolemia), el calor ambiental (vasodilatación) o el ejercicio (vasodilatación arteriolar en los músculos).

La exploración física comprende la medición del pulso en decúbito dorsal y de pie, lo mismo que de la presión arterial. La hipotensión ortostática se define como un descenso persistente de la presión arterial sistólica (≥20 mmHg) o la diastólica (≥10 mmHg) en los primeros 3 min después de ponerse de pie. En la hipotensión ortostática por causas no neurógenas (como la hipovolemia), el descenso de la presión arterial se acompaña de un incremento compensador de la frecuencia cardiaca >15 latidos/min. Un dato clave con respecto a la hipotensión ortostática neurógena es su agravamiento o inducción por factores estresantes autónomos (como una comida, tina caliente/baño caliente y ejercicio). La evaluación neurológica debe incluir una exploración del estado mental (para descartar trastornos neurodegenerativos), exploración de pares craneales (alteración de la mirada hacia abajo en la parálisis supranuclear progresiva), pupilas (de Horner o Adie), tono motor (enfermedad de Parkinson) y prueba sensitiva (polineuropatía). En pacientes sin un diagnóstico claro, las valoraciones con unos cuantos meses de intervalo o cuando empeoren los síntomas puede revelar la causa subyacente.

Pruebas del sistema autónomo: las pruebas de la función autónoma son útiles cuando los antecedentes y los datos de la exploración física no son concluyentes; también lo son para detectar afecciones subclínicas o para seguir el curso de un trastorno autónomo. Las variaciones de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda constituyen un indicador de la función vagal. La maniobra de Valsalva valora los cambios de la frecuencia cardiaca y la presión arterial mientras se mantiene una presión espiratoria constante de 40 mmHg durante 15 s. El índice de Valsalva es la frecuencia cardiaca máxima durante la maniobra dividida entre la frecuencia cardiaca mínima después de realizar la maniobra; el índice refleja la función cardiovagal. Las determinaciones de la presión arterial latido a latido en el paciente en decúbito dorsal y en posición con la mesa inclinada a un ángulo de 70° e inclinada hacia atrás pueden utilizarse para valorar la ineficacia ortostática en el control de la presión arterial en pacientes con síncope inexplicable. La mayoría de los individuos con síncope no padece una insuficiencia autonómica; la prueba en la mesa inclinada puede utilizarse para diagnosticar síncope vasovagal con una gran sensibilidad, especificidad y reproducibilidad.

Otras pruebas de la función autónoma son la prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (QSART) y la prueba de transpiración termorreguladora (TST). La QSART constituye un

indicador cuantitativo de la función autónoma regional mediada por la sudación provocada por la acetilcolina. La TST representa una medida cualitativa de la sudación en respuesta a una elevación estandarizada de la temperatura corporal. Para un análisis más completo de las pruebas de funcionamiento autónomo véase el capítulo 454, en HPMI-19

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los trastornos autónomos pueden presentarse con un gran número de alteraciones de los sistemas nerviosos central o periférico (cuadro 186-2). Las enfermedades del SNC pueden causar disfunción del SNA en múltiples puntos, entre ellos hipotálamo, tronco encefálico o médula espinal.

La *atrofia de múltiples sistemas* (MSA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que comprende insuficiencia autónoma (hipotensión ortostática o vejiga neurógena) en combinación con parkinsonismo (MSA-p) o signos cerebelosos (MSA-c), a menudo aunados a una disfunción cognitiva progresiva. La disautonomía también es frecuente en la enfermedad de Parkinson avanzada y en la demencia con cuerpos de Lewy).

La *lesión de la médula espinal* puede producir hiperreflexia autónoma que afecta el funcionamiento intestinal, vesical, sexual, termorregulador o cardiovascular. Con lesiones de la médula espinal por arriba de T6, el incremento en las descargas del sistema nervioso autónomo (disreflexia autonómica) puede ser desencadenada por estimulación vesical, cutánea o muscular. La distensión vesical por palpación, inserción de una sonda, obstrucción de una sonda o una infección urinaria es un detonante común y corregible de una disreflexia autónoma. Pueden producirse peligrosos aumentos o disminuciones de la temperatura corporal debido a la incapacidad para experimentar las manifestaciones sensoriales de la exposición al calor o al frío por debajo del nivel de la lesión.

Las *neuropatías periféricas* que afectan a las fibras pequeñas mielinizadas y no mielinizadas (mielínicas o amielínicas) de los nervios simpáticos y parasimpáticos son la causa más común de insuficiencia autónoma crónica (cap. 193). La afectación autónoma en la *diabetes mellitus* comienza de manera característica alrededor de 10 años después de la presentación de la diabetes y evoluciona con lentitud. La neuropatía entérica diabética puede provocar gastroparesia, náusea y vómito, desnutrición, aclorhidria e incontinencia intestinal. Asimismo, puede presentarse impotencia, incontinencia urinaria, alteraciones pupilares e hipotensión ortostática. La prolongación del intervalo QT incrementa el riesgo de muerte súbita. La neuropatía autónoma ocurre en la *amiloidosis* de tipo esporádico y familiar. Es típico que los pacientes presenten una polineuropatía distal dolorosa. La *polineuropatía alcohólica* produce síntomas de insuficiencia del sistema nervioso autónomo cuando la neuropatía es grave y la afectación del sistema nervioso autónomo contribuye a las elevadas tasas de mortalidad relacionadas con el alcoholismo. Los ataques de *porfiria aguda intermitente* (AIP) se acompañan de taquicardia, transpiración, retención urinaria e hipertensión; otros síntomas notorios incluyen ansiedad, dolor abdominal, náusea y vómito. Las fluctuaciones de la presión arterial y las arritmias cardiacas pueden ser graves en el *síndrome de Guillain-Barré.* La *gangliopatía autónoma autoinmunitaria* se manifiesta en la forma de aparición subaguda de insuficiencia autónoma que se caracteriza por hipotensión ortostática, neuropatía entérica (gastroparesia, íleo y estreñimiento o diarrea), vejiga flácida, pérdida de la transpiración, complejo de sequedad y una pupila tónica. El inicio puede presentarse después de una infección viral; los anticuerpos séricos frente al receptor ganglionar de acetilcolina (A_3 AChR) son determinantes diagnósticos y algunos enfermos responden al parecer a la inmunoterapia. Pocos pacientes presentan *disautonomía* como un trastorno paraneoplásico (cap. 77). Existen cinco neuropatías sensoriales y autónomas hereditarias conocidas (*HSAN I-V*).

El *botulismo* produce visión borrosa, xerostomía, náusea, pupila arrefléctica o indolente, retención urinaria y estreñimiento. El *síndrome de taquicardia ortostática postural* (POTS) se manifiesta por síntomas de intolerancia ortostática (distinta de la hipotensión ortostática), que consisten en disnea, obnubilación e intolerancia al ejercicio, los cuales se acompañan de un aumento de la frecuencia cardiaca pero no de un descenso de la presión arterial. La *hiperhidrosis primaria* afecta a 0.6 a 1.0% de la población; los síntomas habituales son transpiración excesiva de las palmas y las plantas. El inicio ocurre en la adolescencia y los síntomas tienden a mejorar con la edad. Aunque no es peligroso este trastorno es socialmente embarazoso; el tratamiento con simpatectomía o inyección local de toxina botulínica es casi siempre eficaz.

CUADRO 186-2 Clasificación de los trastornos autónomos clínicos

I. Trastornos autónomos con afectación del cerebro
   A. Relacionados con degeneración de múltiples sistemas
      1. Degeneración de múltiples sistemas: insuficiencia autónoma clínicamente manifiesta
         a. Atrofia de múltiples sistemas (MSA)
         b. Enfermedad de Parkinson con insuficiencia autónoma
         c. Enfermedad difusa por cuerpos de Lewy (algunos casos)
      2. Degeneración de múltiples sistemas: insuficiencia autónoma que no suele manifestarse en clínica
         a. Enfermedad de Parkinson
         b. Otros trastornos extrapiramidales (atrofias espinocerebelosas hereditarias, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, síndrome de Machado-Joseph, síndrome de temblor/ataxia relacionado con cromosoma X frágil [FXTAS])
   B. No relacionados con degeneración de múltiples sistemas (trastornos focales del SNC)
      1. Trastornos secundarios sobre todo a afectación de la corteza cerebral
         a. Lesiones de la corteza frontal que producen incontinencia urinaria/intestinal
         b. Convulsiones focales (lóbulo temporal o cíngulo anterior)
         c. Infarto cerebral de la ínsula
      2. Trastornos de los circuitos límbico y paralímbico
         a. Síndrome de Shapiro (agenesia del cuerpo calloso, hiperhidrosis, hipotermia)
         b. Crisis autónomas
         c. Encefalitis límbica
      3. Trastornos del hipotálamo
         a. Deficiencia de tiamina (Síndrome de Wernicke-Korsakoff)
         b. Síndrome diencefálico
         c. Síndrome neuroléptico maligno
         d. Síndrome de serotonina
         e. Insomnio familiar letal
         f. Síndrome de hormona antidiurética (diabetes insípida, secreción inadecuada de ADH)
         g. Alteraciones de la regulación de la temperatura (hipertermia, hipotermia)
         h. Alteraciones de la función sexual
         i. Alteraciones del apetito
         j. Alteraciones de la bp/HR y la función gástrica
         k. Síndrome de Horner
      4. Trastornos del tronco encefálico y el cerebelo
         a. Tumores de la fosa posterior
         b. Siringobulbia y malformación de Arnold-Chiari
         c. Trastornos del control de la bp (hipertensión, hipotensión)
         d. Arritmias cardiacas
         e. Apnea del sueño central

(*continúa*)

CUADRO 186-2 Clasificación de los trastornos autónomos clínicos (*Continuación*)

f. Insuficiencia barorrefleja
g. Síndrome de Horner
h. Síndromes vertebrobasilar y bulbar lateral de Wallenberg
i. Encefalitis del tronco encefálico

II. Trastornos autónomos con afectación de la médula espinal
  A. Cuadriplejía traumática
  B. Siringomielia
  C. Degeneración combinada subaguda
  D. Esclerosis múltiple y neuromielitis óptica
  E. Esclerosis lateral amiotrófica
  F. Tétanos
  G. Síndrome del hombre rígido
  H. Tumores de la médula espinal

III. Neuropatías autónomas
  A. Neuropatías autónomas agudas/subagudas
    1. Ganglionopatía autónoma autoinmunitaria (AAG) subaguda
      a. Neuropatía autónoma paraneoplásica subaguda
      b. Síndrome de Guillain-Barré
      c. Botulismo
      d. Porfiria
      e. Neuropatías autónomas provocadas por fármacos: estimulantes, abstención de fármacos, vasoconstrictores, vasodilatadores, antagonistas de receptores β, agonistas β
      f. Neuropatías autónomas inducidas por tóxicos
      g. Neuropatía colinérgica subaguda
  B. Neuropatías autónomas periféricas crónicas
    1. Neuropatía de fibras pequeñas distales
    2. Insuficiencia simpática y parasimpática combinada
      a. Amiloide
      b. Neuropatía autónoma diabética
      c. Ganglionopatía autónoma autoinmunitaria (paraneoplásica e idiopática)
      d. Neuropatía sensitiva con insuficiencia autónoma
      e. Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)
      f. Diabética, urémica o deficiencia nutricional
      g. Disautonomía de la vejez
    3. Trastornos de intolerancia ortostática reducida: síncope reflejo, POTS, relacionados con prolongada estancia en el lecho, vinculados con vuelo espacial, fatiga crónica

Abreviaturas: AAG, Ganglionopatía autonóma autoinmunitaria; ADH, hormona antidiurética¸ FXTAS, síndrome de temblor/ataxia relacionado con cromosoma X frágil; HR, frecuencia cardiaca; POTS, síndrome de taquicardia ortostática postural; bp,presión arterial.

SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO (DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA Y CAUSALGIA)

El síndrome de dolor regional complejo (CRPS) tipo I es un síndrome de dolor regional que suele presentarse después del traumatismo de los tejidos. Se presenta *alodinia* (la percepción de un estímulo no doloroso como doloroso), *hiperpatía* (una respuesta de dolor excesiva ante un estímulo doloroso) y *dolor espontáneo*. Los síntomas no están relacionados con la gravedad del traumatismo inicial ni confinados a la distribución de un solo nervio periférico. El CRPS de tipo II es un síndrome de dolor regional que se presenta después de la lesión de un nervio periférico, por lo general un tronco nervioso principal. El dolor espontáneo sobreviene al principio en el territorio del nervio afectado, pero tarde o temprano puede difundirse fuera de la distribución del nervio.

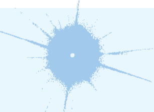
- La movilización inicial con fisioterapia o un ciclo breve de glucocorticoides es de utilidad en el CRPS de tipo I.
- Otros tratamientos comprenden el uso de antiadrenérgicos, antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de los conductos del calcio, fenitoína, opioides y calcitonina.
- El bloqueo del ganglio estrellado es una técnica terapéutica cruenta que a menudo se emplea y proporciona alivio temporal del dolor, pero es incierta la eficacia de los bloqueos repetidos.

TRATAMIENTO TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

- De especial importancia es suspender los fármacos o aliviar los trastornos subyacentes que producen o exacerban el síntoma. Por ejemplo, la hipotensión ortostática puede relacionarse con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los conductos del calcio, los antidepresivos tricíclicos, la levodopa, el alcohol o la insulina.
- En el cuadro 186-3 se resumen los métodos no farmacológicos. Es indispensable el aporte adecuado de sal y líquidos para producir un volumen de diuresis entre 1.5 y 2.5 L de orina (que contenga >170 meq de Na^+) cada 24 h. Dormir con la cabecera de la cama elevada minimiza los efectos de la hipertensión supina nocturna.
- Se evita el decúbito prolongado. Se recomienda a los pacientes que se sienten con las piernas colgando sobre el borde de la cama durante varios minutos antes de tratar de ponerse de pie por la mañana. Las prendas ajustadas como las medias compresivas y las fajas abdominales son de utilidad cuando pueden tolerarse. Se corrige la anemia, si es necesario, con eritropoyetina; el aumento del volumen intravascular que acompaña a la elevación del hematocrito puede exacerbar la hipertensión supina. La hipotensión ortostática posprandial puede responder a las comidas frecuentes, pequeñas y escasas en hidratos de carbono.
- Si estas medidas son insuficientes puede necesitarse el tratamiento farmacológico.
- La midodrina es un agonista α_1 de acción directa que no cruza la barrera hematoencefálica. La dosis es de 5 a 10 mg VO tres veces al día, pero algunos individuos responden mejor a una dosis decreciente (p. ej., 15 mg al despertarse, 10 mg al mediodía y 5 mg por la tarde). La midodrina no debe tomarse después de las 6 p.m. Los efectos secundarios comprenden prurito, piloerección incómoda e hipertensión en posición supina.

CUADRO 186-3 Tratamiento inicial de la hipotensión ortostática
Educar al paciente: mecanismos y estresantes de la hipotensión ortostática
Dieta con alto contenido de sal (10 a 20 g/día)
Ingestión de líquido abundante (2 L/día)
Elevar la cabecera de la cama 10 cm, para reducir la hipertensión en decúbito dorsal
Mantener los estímulos posturales
Aprender maniobras físicas para contrarrestarla
Usar prendas compresivas
Corregir la anemia

- En fecha reciente se aprobó la droxidopa para el tratamiento de OH neurógena asociada con insuficiencia del sistema nervioso autónomo, enfermedad de Parkinson o MSA , la fórmula oral se convierte en norepinefrina y ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos a corto plazo.
- La piridostigmina mejora en apariencia la hipotensión ortostática sin agravar la hipertensión supina al mejorar la transmisión ganglionar (máxima en ortostasis, mínima en decúbito dorsal).
- La fludrocortisona (0.1 a 0.3 mg VO dos veces al día) reduce la hipotensión ortostática, pero agrava la hipertensión supina. Los pacientes susceptibles pueden presentar sobrecarga de líquido, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión supina o hipopotasemia.



Para una revisión más detallada, véase Low PA, Engstrom JW: Trastornos del sistema nervioso autónomo, cap. 454, p. 2637, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

187 Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales

Los trastornos de la visión y el movimiento ocular se describen en el capítulo 52; el mareo y el vértigo en el capítulo 51.

DOLOR O ADORMECIMIENTO FACIAL [NERVIO TRIGÉMINO (V)]

(fig. 187-1)

Neuralgia del trigémino (tic doloroso)

Paroxismos frecuentes e intensos de dolor en labios, encías, carrillos o mentón (raras veces en la rama oftálmica del quinto par craneal) que persisten por segundos a minutos. Es típico que se presente en la madurez o la vejez. Por lo regular, el dolor se estimula en los puntos reflexógenos. No se puede demostrar el déficit sensorial. Debe distinguirse de otras formas de dolor facial que se originan en enfermedades de la mandíbula, los dientes o los senos paranasales. Son causas raras herpes zoster o un tumor. El inicio en adultos jóvenes o la afección bilateral plantean la posibilidad de una esclerosis múltiple (cap. 190).

TRATAMIENTO NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

- La carbamazepina es eficaz en 50 a 75% de los casos. Se comienza con 100 mg en una sola dosis diaria tomada con los alimentos y se incrementan 100 mg cada uno a dos días hasta que se presenta un alivio sustancial del dolor (>50%). La mayoría de los pacientes necesita 200 mg cuatro veces al día; las dosis >1 200 mg al día no proporcionan casi nunca beneficio alguno adicional.
- La oxcarbazepina (300 a 1 200 mg dos veces al día) es una alternativa con menos toxicidad para la médula ósea y tal vez con eficacia similar.
- Para los pacientes que no responden, puede intentarse el tratamiento con lamotrigina (400 mg/día), difenilhidantoinato (300 a 400 mg/día) o baclofeno (al inicio con 5 a 10 mg cada ocho horas).

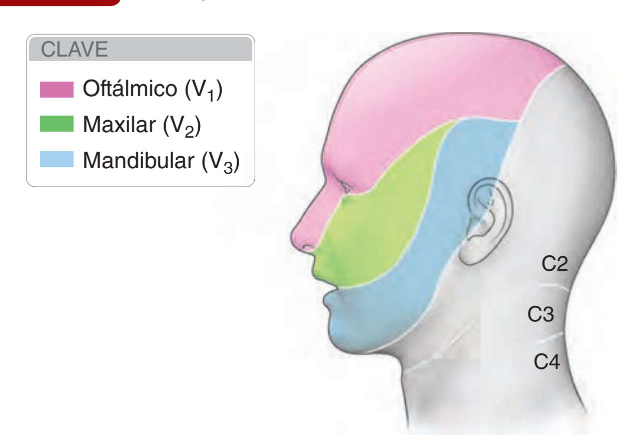


FIGURA 187-1 Las tres principales divisiones sensoriales del nervio trigémino constan de los nervios oftálmico, maxilar y mandibular. (*Adaptada de Waxman SG; Clinical Neuroanotomy, 26th ed. http://www.accessmedicine.com. Copyright the McGra-Hill Companies, Inc. All rights reserved.*)

- Cuando fracasan los fármacos, se puede intentar la descompresión microvascular quirúrgica para aliviar la presión sobre el par trigémino.
- Otras opciones incluyen la radiocirugía con bisturí de rayos γ y la rizotomía térmica por radiofrecuencia.

Neuropatía del trigémino

Por lo general se presenta como una pérdida de la sensibilidad facial o debilidad de los músculos de la mandíbula. Las causas son diversas (cuadro 187-1**),** entre ellas tumores de la fosa craneal media o el nervio trigémino, metástasis a la base del cráneo o lesiones en el seno cavernoso (que afectan a la primera y la segunda ramas del quinto par craneal) o la fisura orbitaria superior (que afecta a la primera división del quinto par craneal).

PARÁLISIS FACIAL [PAR FACIAL (VII)] (FIG. 187-2)

Se identifica parálisis hemifacial que comprende músculos de la frente y el orbicular de los párpados. Si la lesión se encuentra en la porción del oído medio se pierde la sensación del gusto de los dos tercios anteriores de la lengua y puede haber hiperacusia; si la lesión se halla en el conducto auditivo interno puede haber afectación de los nervios auditivo y vestibular; las lesiones protuberanciales afectan por lo general al VI par craneal (motor ocular externo) y a menudo a la vía corticoespinal. Las lesiones de nervios periféricos con recuperación incompleta pueden ocasionar contracciones persistentes de la musculatura afectada (*mioquimia facial*); contracción de todos los músculos de la cara al intentar mover un grupo en forma selectiva (*sincinesia*); espasmos hemifaciales o lagrimeo anormal cuando se activan los músculos faciales, por ejemplo al comer (*lágrimas de cocodrilo*).

Parálisis de Bell

Es la forma más frecuente de parálisis facial idiopática; afecta a 1 de cada 60 personas durante el curso de la vida. Se relaciona con el virus del herpes simple tipo 1. Los factores de riesgo incluyen el embarazo y la diabetes mellitus. Surge una debilidad que resulta máxima a las 48 h, algunas veces precedida por dolor retroauricular. Puede haber hiperacusia. La recuperación completa ocurre en varias semanas o meses en 80% de los casos; la parálisis incompleta en la primera semana es el signo pronóstico más favorable.

El diagnóstico puede establecerse en clínica en pacientes con: 1) un cuadro clínico típico, 2) ningún factor de riesgo o síntomas preexistentes de otras causas de parálisis facial, 3) ninguna lesión de herpes zoster en el conducto auditivo externo y 4) un examen neurológico normal con ex-

CUADRO 187-1 Trastornos del nervio trigémino

Lesiones nucleares (tronco encefálico)	Lesiones de nervios periféricos
Esclerosis múltiple	Carcinoma nasofaríngeo
Apoplejía	Traumatismo
Siringobulbia	Síndrome de Guillain-Barré
Glioma	Síndrome de Sjögren
Linfoma	Colagenopatías vasculares
Lesiones preganglionares	Sarcoidosis
Neuroma acústico	Lepra
Meningioma	Fármacos (estilbamidina, tricloroetileno)
Metástasis	Neuropatía del trigémino idiopática
Meningitis crónica	
Aneurisma carotídeo cavernoso	
Lesiones del ganglio de Gasser	
Neuroma del trigémino	
Herpes zoster	
Infección (diseminación a partir de una otitis media o una mastoiditis)	

cepción del nervio facial. En casos indeterminados está indicado cuantificar la velocidad de eritrosedimentación, realizar pruebas para diabetes mellitus, título de anticuerpos de Lyme, concentraciones de enzima convertidora de angiotensina y estudio de imágenes torácicas para detectar posible sarcoidosis, punción lumbar para descartar síndrome de Guillain-Barré o estudios de resonancia magnética nuclear.

TRATAMIENTO PARÁLISIS DE BELL

- Hay que proteger el ojo con cinta de papel para deprimir el párpado superior durante el sueño y evitar la desecación de la córnea.
- El masaje al músculo debilitado también puede ayudar a mejorar los síntomas.
- La prednisona (60 a 80 mg/d durante cinco días, con reducción durante los cinco días siguientes) reduce ligeramente el periodo de recuperación y mejora el comportamiento funcional.
- En dos grandes estudios aleatorizados se encontró que no había beneficio adicional al aplicar valaciclovir o aciclovir, en comparación con el uso exclusivo de glucocorticoides.

Otros trastornos del nervio facial

El *síndrome de Ramsay Hunt* se debe a una infección por herpes zoster del ganglio geniculado; se distingue de la parálisis de Bell por una erupción vesicular en la faringe y en el conducto auditivo externo y por la afectación frecuente del VIII par craneal. Los neuromas acústicos comprimen a menudo el VII par craneal. Son causas protuberanciales frecuentes: *infartos, lesiones desmielinizantes de la esclerosis múltiple* y *tumores.* La *parálisis facial bilateral* puede presentarse en el síndrome de Guillain-Barré, sarcoidosis, enfermedad de Lyme y lepra. Puede ocurrir *espasmo hemifacial* con la parálisis de Bell, compresión o desmielinización del nervio por el tumor, infección o esclerosis múltiple (MS) o como un trastorno idiopático. El *blefaroespasmo* consiste en espasmos recidivantes involuntarios de los dos párpados, que por lo general se presentan en los ancianos y en ocasiones con espasmo facial concomitante; puede desaparecer en forma espontánea. El espasmo hemifacial o el

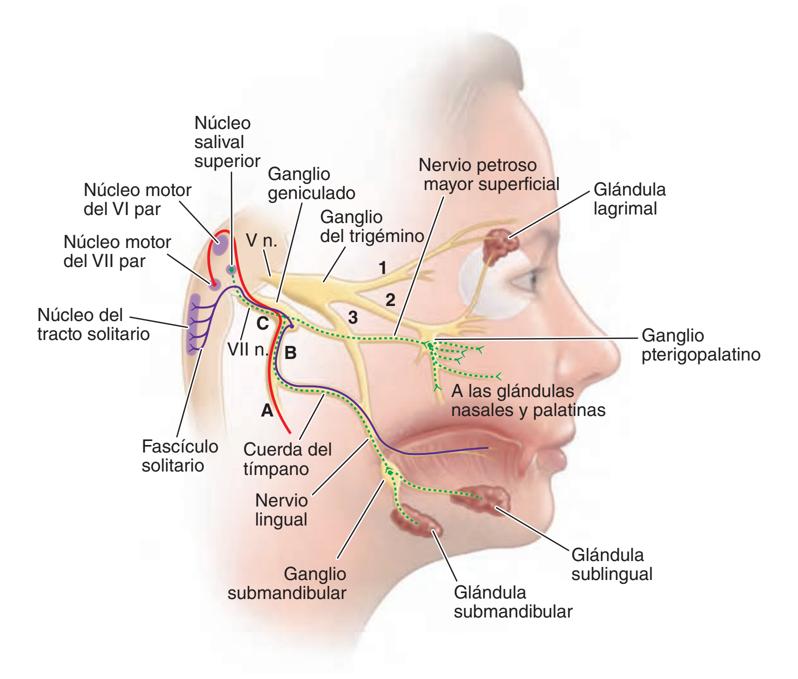


FIGURA 187-2 Nervio facial. A, B y C se refieren a lesiones del nervio facial en el agujero estilomastoideo, distal y proximal al ganglio geniculado, respectivamente. Las líneas verdes indican las fibras parasimpáticas, las líneas rojas señalan las fibras motoras y las líneas púrpura indican las fibras aferentes viscerales (gusto). (*Adaptada de MB Carpenter: Core Text of Neuroanatomy, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1978.*)

blefaroespasmo pueden tratarse mediante la inyección de toxina botulínica en el orbicular de los párpados.

OTROS TRASTORNOS DE LOS NERVIOS CRANEALES

Trastornos del sentido del olfato

Los trastornos del nervio olfativo (I) se deben a la interferencia en el acceso de la sustancia olorosa al neuroepitelio olfativo (pérdida del transporte), la lesión en la región de los receptores (pérdida sensorial) o la lesión de las vías olfativas centrales (pérdida neural). En el cuadro 187-2 se resumen las causas de los trastornos olfativos; los más comunes, aparte del envejecimiento, son las infecciones respiratorias altas graves, traumatismos craneales y rinosinusitis crónica. Aunque más de 50% de las personas entre 65 y 80 años de edad sufren de disfunción olfatoria de origen idiopático (*presbiosmia*), cada vez se reconoce que varios trastornos neuro degenerativos se acompañan de afectación olfatoria. Los pacientes presentan con frecuencia manifestaciones de pérdida del sentido del gusto, aun cuando sus umbrales al gusto puedan estar dentro de los límites normales.

TRATAMIENTO TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL OLFATO

- El tratamiento de la rinitis alérgica, la rinitis bacteriana y la sinusitis, los pólipos, las neoplasias y las alteraciones estructurales de las cavidades nasales restablecen por lo regular de forma satisfactoria el sentido del olfato.

CUADRO 187-2 Trastornos y alteraciones relacionadas con una función olfativa afectada, determinada mediante pruebas olfativas

Alcoholismo	Migraña
Alergias	Miastenia grave
Anorexia nerviosa	Narcolepsia con cataplexia
Apoplejía	Neoplasias craneales/nasales
Ataxias	Obesidad
Ataxias degenerativas	Parálisis facial
Congénitos	Psicopatía
Deficiencia de vitamina B_{12}	Psicosis de Korsakoff
Deficiencias nutricionales	Radiación (terapéutica, craneal)
Degeneración del lóbulo frontotemporal	Rinosinusitis/poliposis
Demencia multiinfarto	Pseudohipoparatiroidismo
Diabetes	Síndrome de ALS guamaniana/PD/demencia
Disgenesia gonadal (síndrome de Turner)	Síndrome de Asperger
Edad	Síndrome de Bardet-Biedl
Embarazo	Síndrome de Cushing
Encefalitis por herpes simple	Síndrome de deleción del cromosoma 22q11
Enfermedad de Alzheimer	Síndrome de Down
Enfermedad de Huntington	Síndrome de Kallmann
Enfermedad de Lubag	Síndrome de pierna inquieta
Enfermedad de Parkinson	Síndrome de Sjögren
Enfermedad de Pick	Síndrome de Usher
Enfermedad de Refsum	Tabaquismo
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Temblor ortostático
Epilepsia	Trastorno afectivo estacional
Esclerosis lateral amiotrófica	Trastorno de déficit de atención/hiperactividad
Esclerosis múltiple	Trastorno de conducta REM
Esquizofrenia	Trastorno de estrés postraumático
Exposición a sustancias químicas tóxicas	Trastorno de pánico
Fármacos	Trastorno obsesivo-compulsivo
Fibrosis quística	Traumatismo craneal
Hepatopatía	Yatrógeno
Hipertrofia adenoidea	
Hipotiroidismo	
Infección por sida/VIH	
Infecciones respiratorias superiores	
Insuficiencia suprarrenocortical	
Insuficiencia renal/enfermedad renal de estadio terminal	
Lepra	

Abreviaturas: ALS, esclerosis lateral amiotrófica; PD, Enfermedad de Parkinson; REM, movimiento rápido del ojo.

- No hay algún tratamiento comprobado para la pérdida olfativa sensorioneural; puede haber recuperación espontánea.
- Los casos que se deben a la exposición al humo de los cigarrillos y otras sustancias químicas tóxicas que se encuentran en el aire pueden recuperarse si se suspenden los agentes nocivos.
- Un estudio abierto informó que los pacientes con hiposmia pueden beneficiarse al aspirar aromas fuertes antes de acostarse y al despertar, cuando hacen esto durante varios meses.

Neuralgia del glosofaríngeo

Esta forma de neuralgia afecta al IX par craneal (glosofaríngeo) y en ocasiones a porciones del X par craneal (vago). Se presenta dolor paroxístico e intenso en la fosa amigdalina de la faringe puede desencadenarse con la deglución. No hay un objetivo sensorial y motor demostrable. Otras enfermedades que afectan a este nervio son herpes zoster, esclerosis múltiple o neuropatía compresiva a consecuencia de un tumor o un aneurisma en la región del agujero yugular (rasgado posterior) (cuando se vincula con parálisis de los nervios vago y espinal o accesorio).

TRATAMIENTO NEURALGIA DEL GLOSOFARÍNGEO

- El tratamiento farmacológico es similar al de la neuralgia del trigémino y la carbamazepina constituye casi siempre la primera opción.
- Si no da resultado la farmacoterapia, muchas veces resultan eficaces los procedimientos quirúrgicos (que incluyen descompresión microvascular, si es evidente la compresión vascular, o rizotomía de las fibras glosofaríngeas y vagales en el bulbo superior de la vena yugular).

Disfagia y disfonía

Las lesiones del nervio vago (X par craneal) pueden ser la causa. Las lesiones unilaterales producen caída del paladar blando, pérdida del reflejo nauseoso y "movimiento en cortina" de la pared lateral de la faringe con una voz disfónica y nasal. Las causas comprenden procesos neoplásicos e infecciosos de las meninges, tumores y lesiones vasculares en el bulbo raquídeo, enfermedad de la motoneurona (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica) o compresión del nervio laríngeo recurrente por procesos intratorácicos. El aneurisma del arco aórtico, el crecimiento de la aurícula izquierda y los tumores del mediastino y los bronquios son causas mucho más frecuentes de una parálisis aislada de la cuerda vocal que los trastornos intracraneales. Un número sustancial de casos de parálisis laríngea recurrente es todavía idiopático.

En la parálisis laríngea, primero se determina el sitio de la lesión. Si es intramedular, suele haber otros signos del tronco encefálico o cerebelosos. Si es extramedular, los nervios glosofaríngeo (IX) y espinal o accesorio (XI) resultan a menudo afectados (síndrome del agujero yugular). Si es extracraneal en el espacio laterocondilar posterior o retroparotídeo, puede haber combinaciones de parálisis de los nervios craneales IX, X, XI y XII, así como un síndrome de Horner. Si no hay pérdida sensorial sobre el paladar y la faringe y ninguna debilidad del paladar o disfagia, la lesión ocurre por debajo del origen de las ramas faríngeas, que emergen del nervio vago en una parte alta de la región cervical. El sitio habitual de afectación es entonces el mediastino.

Debilidad en el cuello

La afectación aislada del nervio espinal (XI) puede presentarse en cualquier parte a lo largo de su trayecto y causa parálisis de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. Es más común la afectación en combinación con déficit de los nervios craneales IX y X en el agujero yugular o después de emerger del cráneo. Se ha descrito una forma idiopática de neuropatía accesoria, similar a la parálisis de Bell; la mayoría de los pacientes se recupera, pero puede ser recurrente.

Parálisis de la lengua

El nervio hipogloso (XII) inerva los músculos ipsolaterales de la lengua. El núcleo del nervio o sus fibras de salida pueden estar afectados por lesiones intramedulares, como tumores, poliomielitis o, más a menudo, enfermedad de la motoneurona. Las lesiones de las meninges basales y los huesos occipitales (platibasia, invaginación de los cóndilos occipitales, enfermedad de Paget) pueden comprimir al nervio en su trayecto extramedular o el canal hipogloso. Pueden presentarse lesiones aisladas de causa desconocida. La atrofia y la fasciculación de la lengua sobrevienen semanas a meses después de la interrupción del par craneal.

PARÁLISIS DE MÚLTIPLES PARES CRANEALES

ESTUDIO DEL PACIENTE
Parálisis de múltiples nervios craneales

Primero se determina si el proceso se encuentra en el tronco encefálico o fuera de él. Las lesiones en la superficie del tronco encefálico tienden a afectar a los pares craneales adyacentes en forma sucesiva con tan sólo afectación tardía y leve de las vías sensoriales y motoras largas. Lo opuesto ocurre en los procesos que afectan a estructuras del tronco encefálico. La afectación de múltiples pares craneales fuera del tronco encefálico puede deberse a traumatismo, infecciones localizadas que incluyen virus de varicela zoster, causas infecciosas y no infecciosas (sobre todo carcinomatosas) de meningitis; enfermedades granulomatosas como as granulomatosis con poliangitis, la enfermedad de Behçet, trastornos vasculares que incluyen los relacionados con diabetes, aneurismas saculares expansivos o tumores que se infiltran en planos locales. Un trastorno puramente motor sin atrofia plantea la duda con respecto a una miastenia grave. La *diplejía facial* es común en el síndrome de Guillain-Barré. La *oftalmoplejía* puede presentarse con el síndrome de Guillain-Barré (variante de Fisher) o la encefalopatía de Wernicke.

El *síndrome del seno cavernoso* (fig. 187-3) es casi siempre potencialmente letal. Por lo regular se manifiesta como un dolor orbitario o facial; edema orbitario y quemosis; fiebre;

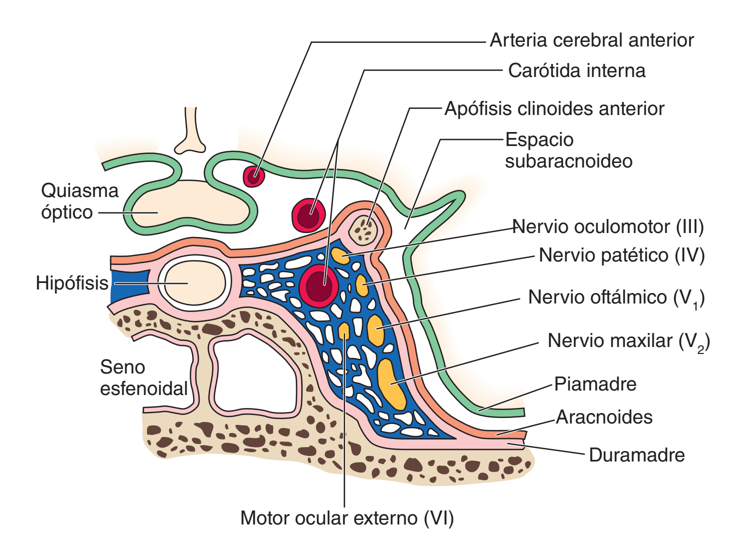
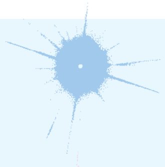


FIGURA 187-3 Anatomía del seno cavernoso en un corte frontal, que ilustra la ubicación de los nervios craneales en relación con el seno vascular, la arteria carótida interna (que forma un asa anterior al corte) y estructuras circundantes.

neuropatía oculomotora y neuropatía del trigémino que afecta a la rama oftálmica (V_1) y en ocasiones a la maxilar (V_2). La causa más frecuente es la trombosis del seno cavernoso, a menudo consecutiva a infección por celulitis orbitaria, una fuente cutánea en el rostro, o sinusitis; otras causas son aneurisma de la carótida, una fístula carotídea-cavernosa (puede haber un soplo orbitario), meningioma, carcinoma nasofaríngeo, otros tumores o un trastorno granulomatoso idiopático (síndrome de Tolosa-Hunt). En los casos infecciosos es indispensable la administración inmediata de antibióticos de amplio espectro, el drenaje de cualquier cavidad purulenta y la identificación del microorganismo causal. El tratamiento anticoagulante puede ser útil en casos de trombosis primaria. Es posible que se requiera la reparación o la oclusión de la carótida para tratar las fístulas o los aneurismas. Por lo general, el síndrome de Tolosa-Hunt responde a los glucocorticoides.



Para una revisión más detallada, véase Beal MF, Hauser SL: Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de nervios craneales, cap. 455, p. 2645; y Doty RL, Bromley SM: Trastornos del olfato y del gusto, cap. 42, p. 211, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

188 Enfermedades de la médula espinal

Los trastornos de la médula espinal pueden ser devastadores, pero muchos son tratables si se reconocen en una fase inicial (cuadro 188-1). El conocimiento de la anatomía de la médula espinal es a menudo decisivo para establecer un diagnóstico correcto (fig. 188-1).

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas sensitivos comprenden con frecuencia parestesias y pueden comenzar en uno o en ambos pies y ascender. El grado sensitivo a la percepción de un alfiler o a la vibración se relaciona muchas veces con la ubicación de las lesiones transversales. Puede haber una pérdida aislada de la sensación al dolor y la temperatura sobre los hombros (distribución en “capa” o “siringomiélica”) o pérdida de la sensación a la vibración y la posición en un lado del cuerpo y pérdida de la percepción del dolor y la temperatura en el otro (síndrome de hemisección medular de Brown-Séquard).

Los síntomas motores son secundarios a lesiones de las vías corticoespinales que originan cuadriplejía o paraplejía con aumento del tono muscular, reflejos osteotendinosos hiperactivos y respuestas plantares extensoras. En las lesiones graves agudas puede haber una flacidez inicial y arreflexia (choque medular).

La disfunción autónoma comprende en particular retención urinaria y debe suscitar la sospecha de una enfermedad de la médula espinal cuando se acompaña de dorsalgia o dolor del cuello, debilidad o un grado sensitivo.

El dolor interescapular puede ser el primer signo de compresión de la médula en la porción media del tórax; el dolor radicular puede marcar el sitio de lesiones medulares ubicadas en sentido más lateral; el dolor por lesiones de la porción distal de la médula espinal (cono medular) puede referirse como dolor lumbar.

SIGNOS ESPECÍFICOS DE ACUERDO CON EL NIVEL DE LA MÉDULA ESPINAL

Los indicadores aproximados del nivel de la lesión comprenden la ubicación de un grado sensitivo, una banda de hiperalgesia e hiperpatía en el extremo superior del trastorno sensorial, identifica-

CUADRO 188-1 Trastornos tratables de la médula espinal
Compresivos
Neoplasia epidural, intradural o intramedular
Absceso epidural
Hemorragia epidural
Espondilosis cervical
Hernia de disco
Compresión postraumática por vértebras fracturadas o desplazadas o hemorragia
Vascular
Malformación arteriovenosa y fístula de la duramadre
Síndrome de antifosfolípido y otros estados de hipercoagulabilidad
Inflamatorios
Esclerosis múltiple
Neuromielitis óptica
Mielitis transversa
Sarcoidosis
Mielopatía del síndrome de Sjögren
Mielopatía relacionada con lupus eritematoso sistémico
Vasculitis
Infecciosos
Virales: VZV, HSV-1 y 2, CMV, VIH, HTLV-I, otros
Bacterianos y micobacterianos: *Borrelia, Listeria*, sífilis y otros
Mycoplasma pneumoniae
Parasitarios: esquistosomiosis y toxoplasmosis
Del desarrollo
Siringomielia
Mielomeningocele
Síndrome de médula anclada
Metabólicos
Deficiencia de vitamina B_{12} (degeneración combinada subaguda)
Deficiencia de cobre

Abreviaturas: HTLV, virus linfotrópico de linfocito T humano.

ción de atrofia aislada o fasciculaciones o pérdida del reflejo tendinoso en un segmento específico de la médula espinal.

Lesiones cercanas al agujero occipital

Debilidad del hombro y el brazo ipsolaterales, seguida de debilidad de la pierna ipsolateral y luego de la pierna del lado opuesto, y después del brazo contralateral, con parálisis respiratoria. A menudo existe dolor suboccipital que se irradia al cuello y hombros.

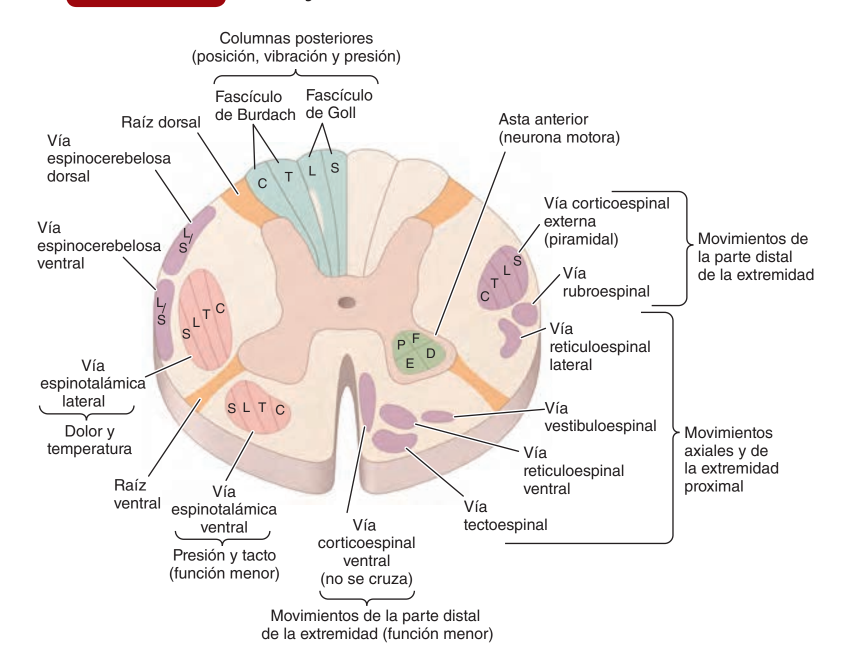


FIGURA 188-1 Corte transversal de la médula espinal, representación compuesta que ilustra las principales vías ascendentes (*izquierda*) y descendentes (*derecha*). Las vías espinotalámicas laterales y ventrales ascienden en el lado contrario al hemicuerpo inervado. C, cervical; D, distal; E, extensores; F, flexores; L, lumbar; P, proximal; S, sacro; T, torácico.

Médula cervical

Se localiza mejor al observar la distribución de la debilidad motora y la arreflexia; hombro (C5), bíceps (C5-6), supinador largo (C6), tríceps y extensores de los dedos y la muñeca (C7) y flexores de los dedos y la muñeca (C8).

Médula dorsal

Se localiza mediante la identificación de un nivel sensitivo en el tronco. Los pezones (T4) y el ombligo (T10) son indicadores útiles.

Médula lumbar

Las lesiones de la parte superior de la médula lumbar paralizan la flexión de la cadera y la extensión de la rodilla y suprimen el reflejo rotuliano, en tanto que las lesiones lumbares inferiores afectan a los movimientos del pie y el tobillo, la flexión de la rodilla y la extensión del muslo y suprimen los reflejos del tobillo.

Médula sacra (cono medular)

Anestesia en silla de montar, disfunción vesical/intestinal inicial, impotencia; la fuerza muscular se conserva en buena medida.

Cola de caballo (grupo de raíces nerviosas derivadas del extremo inferior de la médula)

Las lesiones por debajo de la terminación de la médula espinal al nivel de L1 producen una paraparesia flácida, arrefléxica y asimétrica con disfunción vesical y del esfínter anal y pérdida sensitiva por debajo de L1; casi siempre hay dolor, que se proyecta hacia el perineo o los muslos.

SÍNDROMES INTRAMEDULARES Y EXTRAMEDULARES

Los trastornos de la médula espinal pueden ser intramedulares (se originan en el interior de la sustancia de la médula) o extramedulares (comprimen la médula o su vascularización). Por lo regular, las lesiones extramedulares producen dolor radicular, signos corticoespinales tempranos y pérdida sensitiva sacra. Las lesiones intramedulares provocan un dolor urente mal delimitado, signos corticoespinales menos notorios y a menudo respeta la sensibilidad perineal y sacra.

ENFERMEDADES AGUDAS Y SUBAGUDAS DE LA MÉDULA ESPINAL (CAP. 20)

Compresión neoplásica de la médula espinal (cap. 20): gran parte es de origen epidural y se debe a metástasis en las vértebras adyacentes (fig. 188-2). La causa puede ser casi cualquier tumor: los más frecuentes son de mama, pulmón, próstata, riñón, linfoma y mieloma. La región torácica de la médula resulta afectada con mayor frecuencia. El síntoma inicial es casi siempre dorsalgia, que se exacerba cuando el paciente se acuesta, con hipersensibilidad local que se presenta muchas semanas antes que otros síntomas. La compresión de la médula espinal secundaria a metástasis constituye una urgencia médica; en general, el tratamiento no puede revertir una parálisis >48 h de duración.

Absceso epidural medular: tríada de fiebre, dolor localizado a la línea media de la columna vertebral dorsal o al cuello y debilidad progresiva de las extremidades; una vez que aparecen los signos neurológicos, la compresión medular avanza con rapidez.

Hematoma epidural medular: se presenta como dolor agudo focalizado o radicular seguido de signos variables de un trastorno de la médula espinal o el cono medular.

Hernia discal aguda: las hernias discales cervicales y dorsales son menos frecuentes que las lumbares.

Infarto de la médula espinal: el infarto de la arteria espinal anterior produce paraplejía o cuadriplejía, pérdida sensitiva que afecta la percepción del dolor y la temperatura, pero que respeta la percepción de la vibración y la posición (irrigada por las arterias espinales posteriores) y pérdida del control de esfínteres. La instauración suele ser súbita o avanzar en el curso de algunos minutos a





FIGURA 188-2 Compresión epidural de la médula espinal a consecuencia de carcinoma de mama. Estudios de resonancia magnética sagital ponderados en T1 **(A)** y T2 **(B)** a lo largo de la unión cervicotorácica que revelan una segunda vértebra torácica infiltrada y colapsada con desplazamiento posterior y compresión de la parte alta de la médula torácica. La señal de baja intensidad de la médula ósea en **(A)** significa reemplazo por un tumor.

horas. Trastornos relacionados: aterosclerosis aórtica, aneurisma aórtico disecante, oclusión o disección de arteria vertebral en el cuello, cirugía aórtica o hipotensión profunda. El tratamiento se dirige al trastorno predisponente. El drenaje lumbar del líquido cefalorraquídeo en ocasiones se utiliza con fines profilácticos durante la cirugía aórtica pero no se ha estudiado de forma sistemática.

Mielopatías mediadas por factores inmunitarios: la mielopatía transversa aguda (ATM) ocurre en 1% de los pacientes con SLE y se relaciona con anticuerpos antifosfolípidos. Otras causas son los síndromes de Sjögren y Behçet, las enfermedades del tejido conjuntivo mixto y la vasculitis por p-ANCA. La sarcoidosis puede ocasionar ATM con gran congestión edematosa de la médula espinal. Las enfermedades desmielinizantes, ya sea la neuromielitis óptica (NMO) o la esclerosis múltiple también pueden presentarse como ATM; los glucocorticoides, que consisten en metilprednisolona por vía intravenosa seguida de prednisona oral, están indicados para los síntomas moderados a graves y, en los casos resistentes al tratamiento, puede haber una respuesta a la plasmaféresis (**cap. 190**). El tratamiento con azatioprina, micofenolato mofetilo, o rituximab puede proteger contra las recaídas en la NMO. Otros casos de ATM son idiopáticos.

Mielopatías infecciosas: el herpes zoster es el agente viral más frecuente, pero el virus del herpes simple de tipos 1 y 2, el EBV, el CMV y el virus de la rabia también intervienen; en casos de sospecha de mielitis viral se pueden iniciar adecuadamente los antivirales mientras se confirma el diagnóstico mediante estudios de laboratorio. Varios enterovirus y flavivirus (p. ej., el virus del Nilo occidental) puede causar un síndrome similar a la poliomielitis. Las causas bacterianas y micobacterianas son menos comunes. La esquistosomiosis es una causa importante en todo el mundo.

MIELOPATÍAS CRÓNICAS

Mielopatía espondilítica: es una de las causas más comunes de dificultades en la marcha en los ancianos. Se presenta como dolor en el cuello y el hombro con rigidez, dolor braquial radicular y paraparesia espástica progresiva con parestesias y pérdida del sentido de la vibración; en los casos avanzados puede ocurrir incontinencia urinaria. Los reflejos tendinosos en los brazos suelen estar disminuidos en algún grado. El diagnóstico se establece mejor mediante imágenes de resonancia magnética. El tratamiento es quirúrgico (**cap. 48**).

Malformaciones vasculares: es una causa tratable importante de mielopatía progresiva o episódica. Puede ocurrir a cualquier nivel, el diagnóstico se establece mediante resonancia magnética con medio de contraste (**fig. 188-3**) y se confirma con angiografía vertebral selectiva. El tratamiento consiste en embolización o cirugía con oclusión de los vasos principales.

Mielopatías relacionadas con retrovirus: la infección por HTLV-1 puede producir una paraparesia espástica de lenta progresión con dolor variable, pérdida de la sensación y alteraciones vesicales; el diagnóstico se establece tras demostrar el anticuerpo sérico específico. El tratamiento es sintomático. Es posible que se presente mielopatía vacuolar progresiva como resultado de infección por VIH.

Siringomielia: expansión cavitaria de la médula espinal que produce una mielopatía progresiva; puede ser un dato aislado o relacionarse con protrusión de las amígdalas cerebelosas hacia el conducto raquídeo cervical (Chiari tipo 1). Las manifestaciones habituales son pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura en el cuello, los hombros, los antebrazos o las manos con debilidad arrefléxica en las extremidades superiores y paraparesia espástica progresiva; puede ocurrir cefalea al toser, entumecimiento facial o cifoescoliosis dorsal. El diagnóstico se determina mediante resonancia magnética; el tratamiento es quirúrgico y casi siempre es insatisfactorio.

Esclerosis múltiple: la afectación de la médula espinal es común y constituye una causa importante de discapacidad en la presentación progresiva de la esclerosis múltiple (**cap. 190**).

Degeneración combinada subaguda (deficiencia de vitamina B_{12}): parestesias en las manos y los pies, pérdida rápida del sentido de la vibración/posición, debilidad espástica/atáxica progresiva y arreflexia debido a neuropatía periférica adjunta; son posibles los cambios mentales y atrofia óptica con anemia macrocítica. El diagnóstico se confirma al encontrar concentración sérica baja de B_{12} y elevación de las concentraciones de homocisteína y ácido metilmalónico. El tratamiento consiste en la restitución de vitamina, primero con 1 mg de vitamina B_{12} intramuscular seguido por repetición a intervalos regulares o por un tratamiento oral subsiguiente.

Mielopatía hipocúprica: clínicamente es casi idéntica a la degeneración combinada subaguda (véase antes) con excepción de que no hay neuropatía. Las bajas concentraciones de cobre y por lo general de ceruloplasmina en el suero permiten documentar el diagnóstico. Algunos casos son

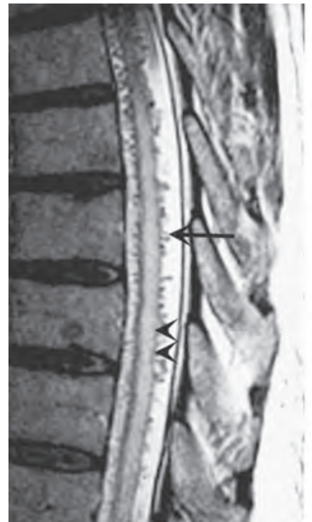
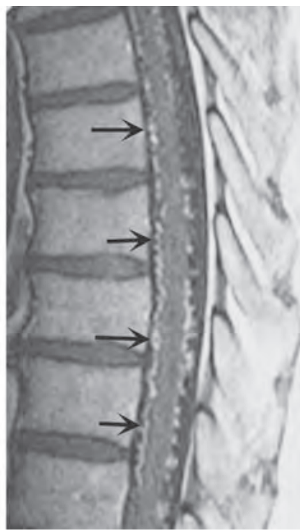



FIGURA 188-3 Malformación arteriovenosa. Resonancia magnética sagital de la médula espinal torácica: técnica de secuencia rápida en eco de espín en T2 (*izquierda*) e imagen en T1 después de la administración de medio de contraste (*derecha*). En la imagen ponderada en T2 (*izquierda*) se observa una intensidad de señal anormalmente alta en la superficie central de la médula espinal (*puntas de flecha*). Múltiples vacíos de flujo punteado deprimen la médula espinal dorsal y ventral (*flecha*). Éstos representan el plexo venoso anormalmente dilatado y ligado por la fístula arteriovenosa dural. Después de la administración del medio de contraste (*derecha*) se visualizan múltiples venas serpentinas, venas resaltadas (*flechas*) en las superficies ventral y dorsal de la médula espinal torácica, que establecen el diagnóstico de malformación arteriovenosa. Este paciente era un varón de 54 años de edad con antecedente de paraparesia progresiva de cuatro años de evolución.

idiopáticos y otros se presentan después de procedimientos del tubo digestivo que dificultan la absorción; la ingestión excesiva de zinc es otra causa. El tratamiento es la administración complementaria de cobre por vía oral.

Tabes dorsal (sífilis terciaria): puede presentarse con dolores lancinantes, ataxia de la marcha, alteraciones vesicales y crisis viscerales. Los signos clave son arreflexia en las piernas, alteraciones en el sentido de la vibración y la posición, signo de Romberg y pupilas de Argyll-Robertson, que no se logran constreñir con la luz pero que reaccionan a la acomodación.

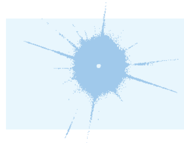
Paraplejía espástica familiar: espasticidad progresiva y debilidad en las piernas que ocurren con un patrón familiar; puede ser autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. Se han identificado más de 30 *loci* diferentes.

Adrenomielopatía: trastorno ligado al cromosoma X que es una variante de la adrenoleucodistrofia. Por lo general, los varones afectados tienen un antecedente de insuficiencia suprarrenal y luego presentan una paraparesia espástica progresiva. Las mujeres heterocigotas pueden presentar una mielopatía progresiva más lenta sin insuficiencia suprarrenal. El diagnóstico se establece por elevación de los ácidos grasos de cadena muy larga en plasma y en fibroblastos cultivados. Ningún tratamiento es claramente eficaz, aunque se han intentado el trasplante de médula ósea y los complementos nutricionales.

COMPLICACIONES

Disfunción vesical con riesgo de infección de las vías urinarias, dismotilidad intestinal, úlceras de decúbito; en las lesiones altas de la médula cervical, insuficiencia respiratoria mecánica; hiperten-

sión o hipotensión paroxística con cambios del volumen; hipertensión grave y bradicardia en respuesta a estímulos nocivos o distensión vesical o intestinal; trombosis venosa y embolia pulmonar.



Para una revisión más detallada, véase Hauser SL, Ropper AH: Enfermedades de la médula espinal, cap. 456, p. 2650, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

189 Tumores del sistema nervioso

ESTUDIO DEL PACIENTE
Tumores del sistema nervioso

Presentación clínica: los tumores cerebrales de cualquier tipo se pueden presentar con signos y síntomas generales o focales. Los síntomas generales inespecíficos incluyen cefalea, con o sin naúsea y vómito, dificultades cognitivas, cambio de personalidad y trastorno de la marcha. La cefalea común relacionada con un tumor cerebral es más evidente en la mañana y mejora durante el día, pero este patrón se observa en realidad sólo en una minoría de pacientes. El papiledema puede sugerir elevación de la presión intracraneal. Los signos y síntomas focales comprenden hemiparesia, afasia o déficit de campo visual que son, de manera característica, subagudos y progresivos. Las convulsiones son un fenómeno común que ocurre en cerca de 25% de los individuos con metástasis cerebral o glioma maligno.

Valoración: los tumores cerebrales primarios, a diferencia de las metástasis, no tienen características serológicas de malignidad como aumento de la tasa de eritrosedimentación o antígenos tumorales específicos. La MRI craneal con medio de contraste es la prueba diagnóstica preferida en cualquier caso de sospecha de un tumor cerebral; la CT debe reservarse para personas que no son elegibles para una MRI. Los tumores cerebrales malignos se delinean mejor con contraste y pueden tener áreas centrales de necrosis; de forma típica están rodeados por edema de la materia blanca circundante. Los gliomas de grado bajo no muestran intensificación. Rara vez está indicada o es útil alguna prueba adicional, como el angiograma cerebral, la EEG o la punción lumbar.

TRATAMIENTO TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

- Glucocorticoides (dexametasona, 12 a 16 mg/d en dosis fraccionadas PO o IV) para reducir de modo temporal el edema
- Anticonvulsivos (levetiracetam, topiramato, lamotrigina, ácido valproico o lacosamida) para pacientes que se presentan con convulsiones; carecen de utilidad los anticonvulsivos profilácticos
- Heparina SC en dosis baja para pacientes inmóviles

TRATAMIENTO DEFINITIVO

- Se basa en los tipos específicos de tumor e incluye cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia

TUMORES INTRACRANEALES PRIMARIOS

Astrocitomas

Son tumores infiltrantes originados al parecer de células gliales. Representan la neoplasia intracraneal primaria más común. Los únicos factores de riesgo conocidos son la radiación ionizante y síndromes hereditarios poco comunes (neurofibromatosis, esclerosis tuberosa). La infiltración a lo largo de vías de materia blanca impide a menudo la resección total. Los estudios de imagen (fig. 189-1) no pueden indicar la extensión completa del tumor. Los tumores de grado I (astrocitomas policíticos) son los tumores más comunes en la infancia, las más de las veces en el cerebelo; pueden curarse si se resecan por completo. Los astrocitomas de grado II casi siempre se presentan con convulsiones en adultos jóvenes; si es posible, deben resecarse por medios quirúrgicos. La radioterapia y los antineoplásicos como la temozolomida se administran cada vez más. Los astrocitomas de grado III (astrocitoma anaplásicos) y de grado IV (glioblastoma) se tratan de forma similar con resección quirúrgica máxima segura, seguida de radioterapia con la administración simultánea de temozolomida, seguida de seis a 12 meses de tratamiento auxiliar con temozolomida. La mediana de supervivencia en el glioblastoma es de 12 a 15 meses. Los glioblastomas recurren de manera invariable y las opciones de tratamiento comprenden la reoperación, la implantación de una oblea de carmustina y regímenes terapéuticos, incluido el bevacizumab. Los factores de mal pronóstico más importantes en los astrocitomas de alto grado son la edad avanzada, las características histológicas del glioblastoma, el bajo estado funcional y un tumor irresecable.

Oligodendrogliomas

Por lo general tienen mejor respuesta al tratamiento y un mejor pronóstico que los tumores astrocíticos puros. Estas tumoraciones casi nunca muestran intensificación; a menudo están parcialmente calcificadas. Se tratan con cirugía y, si es necesario, radioterapia y quimioterapia. La mediana de supervivencia rebasa los 10 años. La respuesta a la quimioterapia mejora cuando hay deleciones de los cromosomas 1p y 19q.

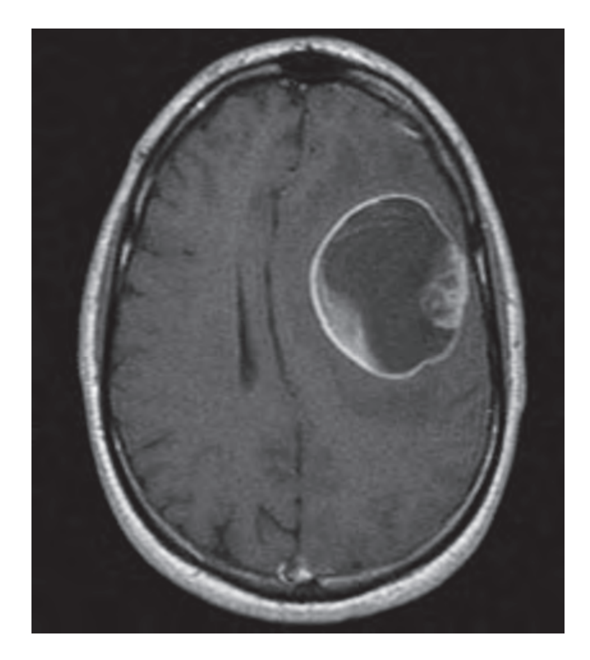


FIGURA 189-1 MRI en T1 con gadolinio de un gran glioblastoma quístico frontal izquierdo.

Ependimomas

Se derivan de las células ependimales; tienen un alto grado de celularidad. En los adultos su ubicación se halla en el conducto raquídeo más que el intracraneal. Si es posible su resección total, pueden ser curables. Los tumores resecados en parte recurren y necesitan radiación.

Linfomas primarios del SNC

Es una neoplasia maligna de linfocitos B; la mayor parte aparece en pacientes inmunosuprimidos (con trasplante de órganos o sida). Pueden presentarse en la forma de una lesión tumoral única o lesiones tumorales múltiples o enfermedad meníngea. Se observan respuestas transitorias espectaculares con los glucocorticoides; en consecuencia, siempre que sea posible no deben administrarse esteroides sino hasta después de obtener la biopsia. Se deben indicar pruebas de VIH en los pacientes y determinar la extensión de la enfermedad con PET o CT del cuerpo, MRI de la columna, análisis de LCR y exploración ocular con lámpara de hendidura. En sujetos inmunocompetentes, el tratamiento con altas dosis de metotrexato produce medianas de supervivencia hasta de 50 meses, que pueden aumentarse con radioterapia encefálica integral concurrente y con combinaciones adicionales de otros fármacos quimioterapéuticos como la citarabina o el rituximab. En individuos inmunosuprimidos, el pronóstico es peor y el tratamiento incluye altas dosis de metotrexato, radioterapia encefálica integral y, en caso de VIH, tratamiento antirretroviral.

Meduloblastomas

Son los tumores cerebrales malignos más comunes de la infancia. La mitad de ellos se ubica en la fosa posterior; son altamente celulares; y se derivan de células precursoras neurales. El tratamiento incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. Alrededor de 70% de los pacientes tiene supervivencia a largo plazo, pero casi siempre al costo de un significativo deterioro cognitivo.

Meningiomas

Representan el tumor cerebral primario más frecuente; es una masa extraaxial adherida a la duramadre; el diagnóstico se establece con una intensificación con contraste densa y uniforme (fig. 189-2) . La resección quirúrgica total de los meningiomas benignos grandes y sintomáticos es curativa. Con resección subtotal, la radioterapia local reduce su recurrencia. Los meningiomas asintomáticos pequeños pueden seguirse de forma radiológica, sin resección. Los infrecuentes meningiomas agresivos deben tratarse con escisión y radioterapia.

Schwannomas

Los schwannomas vestibulares se presentan con sordera unilateral progresiva e inexplicable. La MRI revela un tumor denso con intensificación uniforme en el ángulo pontocerebeloso. La escisión quirúrgica puede conservar la capacidad auditiva.

TUMORES METASTÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO

La diseminación hematógena es muy común. Las metástasis craneales rara vez invaden al SNC; comprimen el tejido cerebral adyacente o los nervios craneales u obstruyen los senos venosos intracraneales. En el cuadro 189-1 se enlistan los tumores primarios que suelen producir metástasis al sistema nervioso. Las metástasis cerebrales se delinean bien en la resonancia magnética y se intensifican con gadolinio. La intensificación anular es inespecífica; el diagnóstico diferencial comprende absceso cerebral, necrosis por radiación, toxoplasmosis, granulomas, tuberculosis, sarcoidosis, lesiones desmielinizantes, tumores primarios del cerebro, linfoma del SNC, apoplejía, hemorragia y traumatismo. La detección sistemática de cáncer oculto incluye exploración de la piel y la tiroides; pruebas en sangre de antígeno carcinoembrionario (CEA) y función hepática; CT de tórax, abdomen y pelvis. En alrededor de 10% de los pacientes un cáncer sistémico se puede presentar con metástasis cerebral; se requiere la biopsia del tumor primario o la metástasis cerebral accesible para planear el tratamiento. Las medidas terapéuticas incluyen glucocorticoides, anticonvulsivos, radioterapia o cirugía. A menudo se administra radioterapia panencefálica, dado que son probables los depósitos microscópicos múltiples de tumor difundidos en todo el encéfalo; la radiocirugía estereotáxica es útil en pacientes con tres o menos metástasis demostradas mediante MRI. Si se encuentra una sola metástasis, se puede practicar la escisión quirúrgica seguida de radioterapia

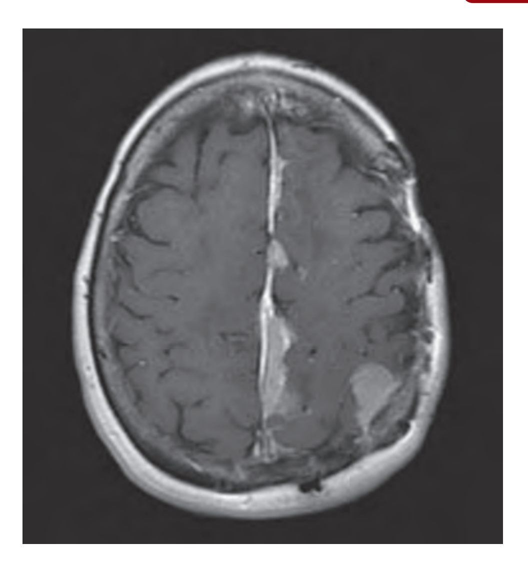


FIGURA 189-2 MRI en T1 con gadolinio que demuestra múltiples meningiomas a lo largo de la hoz y la corteza parietal izquierda.

panencefálica. La quimioterapia sistémica puede producir respuestas espectaculares en casos poco comunes de tumores muy quimiosensibles como tumores de células germinativas o cáncer pulmonar microcítico con mutaciones específicas en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que los sensibilizan a los inhibidores de EGFR.

La quimioterapia sistémica produce respuestas espectaculares en algunos raros tipos de tumor altamente quimiosensible, como los tumores de células germinales.

Metástasis leptomeníngeas

Se presentan como cefalea, encefalopatía, síntomas de nervios craneales o polirradiculares. El diagnóstico se establece mediante citología del LCR, MRI (depósitos nodulares meníngeos del tumor o intensificación meníngea difusa) o por biopsia de las meninges. Se vincula con hidrocefalia debido a la obstrucción de la vía del LCR. El tratamiento es paliativo, a menudo con radioterapia o quimioterapia (sistémica o intratecal).

CUADRO 189-1 Frecuencia de metástasis al sistema nervioso originadas en tumores primarios comunes

	Cerebro %	LM %	ESCC %
Pulmón	41	17	15
Mama	19	57	22
Melanoma	10	12	4
Próstata	1	1	10
GIT	7	—	5
Renal	3	2	7
Linfoma	<1	10	10
Sarcoma	7	1	9
Otros	11	—	18

Abreviaturas: ESCC, compresión de médula espinal epidural; GIT, tracto gastrointestinal; LM, metástasis leptomeníngea.

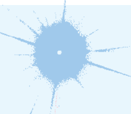
Compresión de la médula espinal por metástasis

(Cap. 20) La expansión posterior de las metástasis de los cuerpos vertebrales hacia el espacio epidural comprime la médula. La mayor parte de los tumores primarios comunes son de origen mamario, pulmonar, prostático, renal, linfomas y mielomas. La dorsalgia (>90%) antecede a la aparición de debilidad, nivel sensitivo o incontinencia. Es una urgencia médica; el rápido reconocimiento de la compresión inminente de la médula espinal es indispensable para evitar sus devastadoras secuelas. El diagnóstico se establece mediante MRI de la columna vertebral.

COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

Existen tres tipos de lesión por radiación después de la radioterapia del SNC:

1. Agudas: cefalea, somnolencia, déficits neurológicos que se agravan durante o inmediatamente después de la RT. Rara vez se observan con los protocolos actuales. Pueden evitarse y tratarse con glucocorticoides.
2. Tempranas retrasadas: somnolencia (niños), signo de Lhermitte; en plazo de semanas a meses tras el inicio de la radioterapia que pueden simular recurrencia del tumor ("pseudoprogresión"). Aumento de la señal en T2 y algunas veces intensificación en la resonancia magnética. Se autolimitan y mejoran con glucocorticoides; si producen muchos síntomas puede ser necesaria la resección.
3. Tardías retrasadas: demencia u otros déficits neurológicos progresivos; de forma característica se presentan meses a años después de la radioterapia. Hay anomalías de la sustancia blanca en la MRI (leucoencefalopatía) o masa con intensificación anular (necrosis por radiación). La tomografía por emisión de positrones (PET) permite distinguir a la necrosis tardía de la recidiva tumoral al igual que las secuencias de perfusión con MR. La necrosis progresiva por radiación se trata mejor en forma paliativa con resección quirúrgica, a menos que pueda manejarse mediante glucocorticoides. La lesión por radiación de grandes arterias acelera la aparición de aterosclerosis y aumenta el riesgo de apoplejía años después de la radioterapia. La disfunción endocrina debida a lesión del hipotálamo o la hipófisis puede deberse a efectos tardíos de la radioterapia. La aparición de una segunda neoplasia después de la radioterapia también constituye un riesgo años después de la exposición.



Para una revisión más detallada, véase DeAngelis LM, Wen PY: Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso, cap. 118, p. 598, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

190 Esclerosis múltiple

Este trastorno se caracteriza por inflamación crónica y destrucción selectiva de la mielina del SNC; no afecta al sistema nervioso periférico. En el examen patológico se observan las lesiones cicatrizadas multifocales de la esclerosis múltiple (MS), denominadas *placas*. Se considera que la causa es autoinmunitaria y los factores genéticos y ambientales determinan la susceptibilidad. La MS afecta a más de 350 000 estadounidenses en Estados Unidos y 2.5 millones de personas en todo el mundo; lo más frecuente es que se manifieste en las etapas inicial a media de la vida adulta y las mujeres son tres veces más susceptibles que los varones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio puede ser súbito o insidioso. Algunos pacientes tienen síntomas que son tan inocuos que es posible que no busquen atención médica durante meses o años. Las crisis recurrentes de disfunción

neurológica focalizada, que persisten por lo general durante varias semanas o meses y se acompañan de una recuperación variable; por lo general, algunos enfermos presentan al principio un deterioro neurológico de lenta progresión. Los síntomas se agravan a menudo de manera transitoria con la fatiga, el estrés, el ejercicio o el calor. Las manifestaciones incluyen debilidad o síntomas sensitivos, dificultades visuales, alteraciones en la marcha y la coordinación, sensación de deseo imperioso de orinar o polaquiuria y fatiga anormal. La afectación motriz puede presentarse en la forma de una extremidad pesada, rígida, débil o torpe. Son comunes la sensación de hormigueo circunscrita, la sensación de "alfileres y agujas" y la "de muerte". La neuritis óptica produce visión borrosa monoocular, sobre todo en el campo visual central, a menudo con dolor retroorbitario que se acentúa con el movimiento ocular. La afectación del tronco encefálico puede causar diplopía, nistagmo, vértigo o dolor facial, entumecimiento, debilidad, hemiespasmo o mioquimia (contracciones musculares onduladas). La ataxia, los temblores y la disartria pueden reflejar el trastorno de las vías cerebelosas. El signo de Lhermitte, una sensación momentánea semejante a un choque eléctrico desencadenada por la flexión del cuello, indica enfermedad de la médula espinal cervical. En el cuadro 190-1 se presentan los criterios diagnósticos y en el cuadro 190-2 los padecimientos semejantes a la MS.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Por lo regular, los signos anormales están más extendidos de lo que se esperaría por los antecedentes. Es necesario reconocer alteraciones en los campos visuales, pérdida de la agudeza visual, anomalías en la percepción del color, palidez de la papila o papilitis, defecto pupilar aferente (dilatación paradójica ante la luz directa después de la constricción con la luz consensual), nistagmo, oftalmoplejía internuclear (lentitud o pérdida de la aducción en un ojo con nistagmo en el ojo que abduce al dirigir la mirada en sentido lateral), entumecimiento o debilidad faciales, disartria, debilidad y espasticidad, hiperreflexia, clono del tobillo, dedos dirigidos hacia arriba, ataxia y alteraciones sensitivas.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Existen tres categorías generales:

- La *MS con recaídas y remisiones* (RRMS) se caracteriza por crisis recurrentes de disfunción neurológica que dura días o semanas con o sin recuperación; entre las crisis no se observa progresión alguna de las alteraciones neurológicas. Representa 85% de los nuevos casos de MS.
- La *MS progresiva secundaria* (SPMS) siempre se presenta al inicio como RRMS, pero en muchos pacientes evoluciona en SPMS (alrededor de 1 a 2% cada año).

CUADRO 190-1 Criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple (MS)

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de MS
Dos o más crisis; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones o signos clínicos objetivos de una lesión con indicios históricos razonables de una crisis previa	Ninguno
Dos o más crisis; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación espacial, demostrada por • Más de una lesión en la MRI T2 en al menos dos de cuatro regiones del SNC típicas de MS (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o de médula espinal) *o* • Esperar una crisis clínica más que afecte a un sitio diferente en el SNC

(*continúa*)

CUADRO 190-1 Criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple (MS) (*Continuación*)	
Presentación clínica	**Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de MS**
Una crisis; datos clínicos objetivos de dos o más lesiones	Diseminación temporal, demostrada por • Presencia simultánea, en cualquier momento, de lesiones asintomáticas realzadas y no realzadas por gadolinio *o* • Una nueva lesión en T2 y/o lesión(es) intensificada(s) por gadolinio en una MRI de seguimiento, sin importar su tiempo de aparición en referencia a una detección basal *o* • Esperar una segunda crisis clínica
Una crisis; evidencia clínica objetiva de una lesión (síndrome clínicamente aislado)	Diseminación espacial y temporal, demostrada por: Para diseminación espacial • Una o más lesiones en T2 en al menos dos de cuatro regiones típicas de MS del SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o de médula espinal) *o* • Esperar una segunda crisis clínica que afecte a un sitio diferente en el SNC *y* Para diseminación temporal • Presencia simultánea, en cualquier momento, de lesiones asintomáticas realzadas y no realzadas por gadolinio *o* • Una nueva lesión en T2 o realzada por gadolinio en una MRI de seguimiento, sin importar su tiempo de aparición en referencia a una detección basal *o* • Esperar una segunda crisis clínica
Progresión neurológica insidiosa indicativa de MS (PPMS)	Un año de progresión de la enfermedad (determinada de forma retrospectiva o prospectiva) *más* Dos de tres de los criterios siguientes: Evidencia de diseminación espacial en el *cerebro*, con base en una o más lesiones en $T2^+$ en las regiones típicas de MS periventricular, yuxtacortical o infratentorial Evidencia de diseminación espacial en la *médula espinal*, con base en dos o más lesiones en $T2^+$ en la médula LCR positivo (evidencia de enfoque isoeléctrico de bandas oligoclonales o índice IgG elevado)

Abreviaturas: MS, esclerosis múltiple; PPMS, esclerosis múltiple progresiva primaria.
Fuente: Tomado de Polman CH *et al.*: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 69:292, 2011

CUADRO 190-2 Trastornos que pueden simular la esclerosis múltiple
Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM)
Síndrome de anticuerpo antifosfolípido
Enfermedad de Behçet
CADASIL
Leucodistrofias congénitas (p. ej., adrenoleucodistrofia y leucodistrofia metacromática)
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
Neuropatía óptica isquémica (arterítica y no arterítica)
Borreliosis de Lyme
Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y apoplejía (MELAS)
Neoplasias (p. ej., linfoma, glioma y meningioma)
Sarcoide
Síndrome de Sjögren
Apoplejía y enfermedad cerebrovascular isquémica
Sífilis
Lupus eritematoso sistémico y trastornos relacionados de la colágena vascular
Paraparesia espástica tropical (infección por HTLV- I/II)
Malformaciones vasculares (sobre todo fístulas AV de la duramadre medular)
Vasculitis (primaria del SNC u otra)
Deficiencia de vitamina B_{12}

Abreviaturas: AV, arteriovenoso; CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante, infartos corticales y leucoencefalopatía; HTLV, virus linfotrófico de células T humanas; MELAS, encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y apoplejía.

- La *MS progresiva primaria* (PPMS) se caracteriza por incapacidad de progresión gradual desde el inicio, sin ataques aislados; 15% de los nuevos casos de MS.

Desde el punto de vista histórico, 15 años después del diagnóstico sólo 20% de los pacientes carecen de limitaciones funcionales y de 33 a 50% han progresado a SPMS y requieren de ayuda durante la ambulación. Con la introducción de tratamientos modificadores de la enfermedad para MS, la evolución a largo plazo de la enfermedad puede ser menos incapacitante.

DATOS DE LABORATORIO

La resonancia magnética (MRI) revela zonas brillantes multifocales en las secuencias ponderadas en T2 en >95% de los pacientes, a menudo en una ubicación periventricular; el realce con gadolinio delinea lesiones agudas con alteraciones en la barrera hematoencefálica (**Fig. 190-1**). La MRI también es de utilidad para descartar los padecimientos semejantes a la MS, aunque sus hallazgos no son del todo específicos. Los datos del LCR comprenden pleocitosis linfocítica leve (cinco a 75 células en 25% de los casos), bandas oligoclonales (>75% tienen dos o más), elevación de la IgG (80%) y concentración normal de proteína total. Las pruebas visuales, auditivas y de potenciales evocados somatosensoriales permiten identificar lesiones que son asintomáticas; en 80 a 90% de los pacientes una o más pruebas de potenciales evocados son anormales. Los estudios urodinámicos ayudan a controlar los síntomas vesicales.

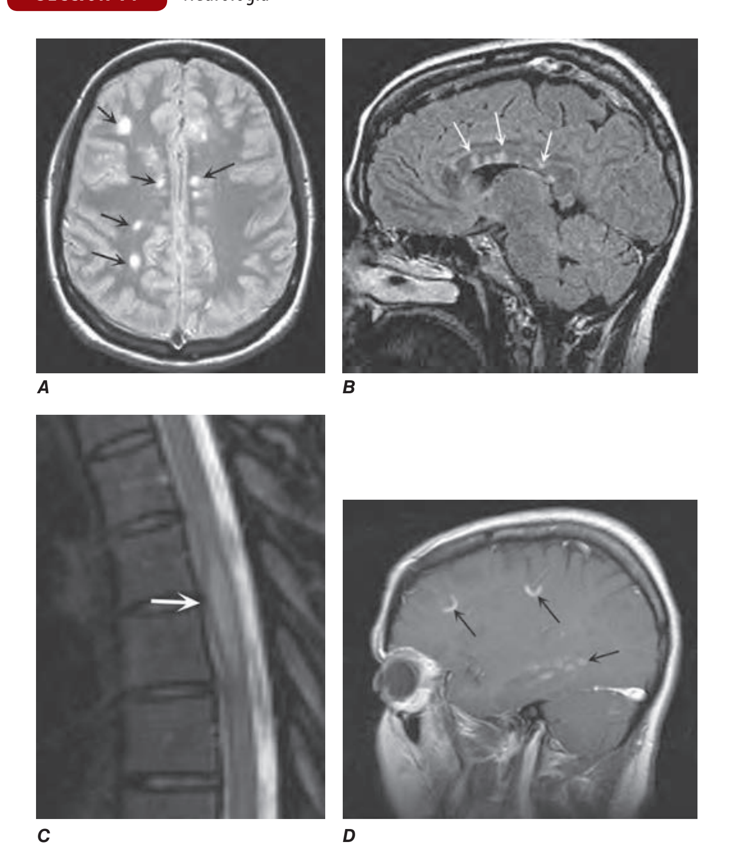
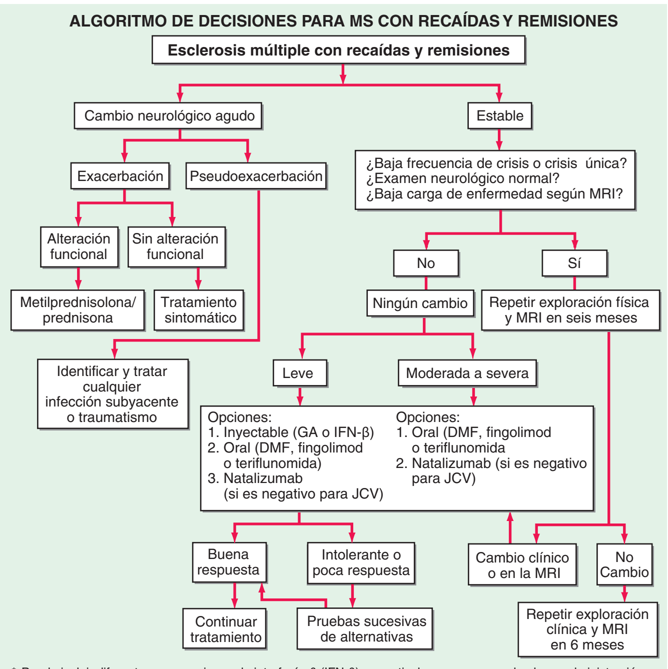


FIGURA 190-1 Datos de la MS en la MRI. **A.** Imagen axial de una secuencia ponderada en T2 que demuestra múltiples alteraciones de señal brillante en la sustancia blanca, típica de la MS. **B.** Imagen de FLAIR (recuperación de inversión atenuada de líquido) ponderada en T2 en el plano sagital, en la cual se ha suprimido la señal intensa del LCR. El LCR tiene un aspecto oscuro, en tanto que la zona de edema cerebral o desmielinización aparece con una señal intensa, según se muestra aquí en el cuerpo calloso (*flechas*). Las lesiones en la parte anterior del cuerpo calloso son frecuentes en la MS y raras en la enfermedad vascular. **C.** Imagen en secuencia rápida de eco-espín en el plano sagital ponderada en T2 de la columna torácica que demuestra una lesión fusiforme de gran intensidad de señal en la parte media de la médula torácica. **D.** Imagen en el plano sagital ponderada en T1 obtenida tras la administración intravenosa marcado con gadolinio que revela zonas focalizadas de alteración en la barrera hematoencefálica, identificadas como regiones de alta intensidad (*flechas*).

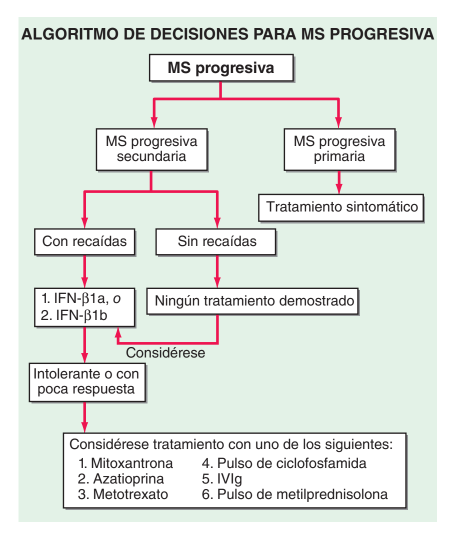
TRATAMIENTO ESCLEROSIS MÚLTIPLE (FIG. 190-2)

TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN LAS VARIANTES RECURRENTES DE LA MS (RRMS Y SPMS CON EXACERBACIONES)

- En Estados Unidos se encuentran disponibles 10 tratamientos: interferón-β1a (IFN-β1a), 30 μg IM una vez por semana), IFN-β1a (44 μg subcutáneos tres veces por semana), IFN-β-1b (Betaseron, 250 μg subcutáneos cada tercer día o Extavia; 0.25 mg subcutáneos cada tercer día), acetato de glatiramer (12 mg/día por vía subcutánea), natalizumab (300 mg IV cada



A



B

FIGURA 190-2 Algoritmo de decisiones para el tratamiento de la MS (esclerosis múltiple).

cuatro semanas), fingolimod (0.5 mg VO al día), dimetil fumarato (240 mg VO cada 12 h después de una dosis de inicio más baja), teriflunomida (7 a 14 mg VO por día), mitoxantrona (12 mg/m^2 IV cada tres meses) y alemtuzumab (12 mg IV por día por cinco días seguido de una nueva dosis 12 meses más tarde con 12 mg IV por día por cinco días).

- Las preparaciones de interferón que se administran varias veces por semana parecen tener una eficacia ligeramente mayor en comparación con los fármacos que se administran una vez por semana.
- Los efectos secundarios del interferón incluyen síntomas pseudogripales, reacciones en el sitio de inyección (con la dosificación subcutánea) y anomalías leves en los exámenes de laboratorio (p. ej., incremento de las pruebas de función hepática o linfopenia). Rara vez puede ocurrir hepatotoxicidad. Los efectos secundarios del interferón a menudo ceden con el paso del tiempo. También ocurren reacciones en el sitio de inyección con el acetato de glatiramer, pero con menor intensidad que con interferón. Casi 15% de los pacientes que reciben acetato de glatiramer experimentan uno o más episodios de rubor cutáneo, sensación de opresión torácica, disnea, palpitaciones y ansiedad.
- El fingolimod en términos generales es bien tolerado y es conveniente la dosificación oral para pacientes. Puede ocurrir bloqueo cardiaco de primer grado y bradicardia por lo que se requiere observación prolongada (6 h) en pacientes que reciban la primera dosis.
- El dimetil fumarato se administra por VO cada 12 h lo que lo hace menos conveniente para los pacientes. Son comunes los efectos secundarios de tipo gastrointestinal conforme se inicia el tratamiento, pero suelen ceder con la administración continua.
- La teriflunomida es un fármaco bien tolerado y es conveniente para pacientes que reciben dosificación una vez al día. Sin embargo, existe menor evidencia de su superioridad en comparación con los fármacos inyectables que para otros fármacos de administración oral. La principal limitación en mujeres en edad fértil es su posible efecto teratógeno.
- El natalizumab es el fármaco más eficaz para MS; sin embargo, por el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en 0.3% de los pacientes, suele utilizarse sólo para pacientes que han presentado falla a otros tratamientos o que tienen presentaciones clínicas en particular agresivas. Pueden identificarse individuos con pruebas en sangre para anticuerpos contra el virus PML (JC), quienes se encuentran en mayor riesgo para esta complicación.
- La mayor parte de los pacientes con recaída de MS y con evolución inicial leve reciben un fármaco inyectable (IFN-β o acetato de glatiramer) o de administración oral (dimetil fumarato, fingolimod o teriflunomida) como tratamiento de primera línea.
- Para pacientes que se presentan con evolución moderada a intensa, se recomienda la administración de un fármaco de administración oral (dimetil fumarato o fingolimod) o si el paciente es seronegativo para anticuerpos contra el virus JC, se recomienda el tratamiento por goteo intravenoso con natalizumab.
- Sin importar el fármaco elegido al inicio, el tratamiento probablemente deba alterarse en pacientes que continúan con ataques frecuentes (fig. 190-2).
- Varios estudios sugieren que estos fármacos pueden mejorar los resultados a largo plazo de MS. Así, el tratamiento temprano con fármacos modificadores de la enfermedad es apropiado para la mayoría de los pacientes. Puede ser razonable retrasar el tratamiento en pacientes con 1) examen neurológico normal, 2) un solo ataque o con baja frecuencia de ataques y 3) baja carga de la enfermedad valorada por MRI cerebral.
- Los pacientes sin tratamiento deben ser vigilados estrechamente; se revalora la necesidad del tratamiento si existe evidencia de enfermedad progresiva.
- Debe corregirse la deficiencia de vitamina D en todos los pacientes con MS, por lo general como complementos VO de vitamina D_3, 4 000 a 5 000 UI/día.

RECAÍDAS AGUDAS

- Las recaídas agudas que producen alteraciones funcionales pueden tratarse con un esquema breve de metilprednisolona por vía intravenosa (500-1 000 mg IV cada mañana durante tres a cinco días), después de lo cual se administra prednisona oral (60 mg cada mañana por cuatro días; 40 mg cada mañana por cuatro días; 20 mg cada mañana por tres días). Este esquema reduce de forma moderada la gravedad y acorta la duración de los ataques.

- Las plasmaféresis (siete intercambios: 40 a 60 mL/kg, cada tercer día por 14 días) pueden beneficiar a los sujetos con crisis fulminantes de desmielinización (no sólo MS) que no responden a los glucocorticoides; el costo es elevado y no hay datos concluyentes sobre su eficacia.

SÍNTOMAS PROGRESIVOS

- Para pacientes con MS progresiva secundaria que aún experimentan recaídas es razonable el tratamiento con uno de los IFN; pese a ello, los interferones son ineficaces contra los síntomas de la MS progresiva.
- En Estados Unidos se ha aprobado la mitoxantrona para el tratamiento de SPMS; sin embargo no fue la población estudiada en el estudio clínico de referencia, por lo que la evidencia de su eficacia es relativamente débil y son motivo de preocupación importante el riesgo de leucemia y la cardiotoxicidad relacionada con la dosis.
- En ocasiones se utiliza el metotrexato (7.5 a 20 mg VO una vez a la semana) o la azatioprina (2 a 3 mg/kg/día VO).
- En algunos centros se recurre al tratamiento de pulsos con ciclofosfamida en adultos jóvenes con variantes agresivas de la MS.
- En otros estudios más pequeños se han analizado los pulsos mensuales de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o metilprednisolona intravenosa.
- En los sujetos con PPMS sólo se recomienda el tratamiento sintomático, aunque parece promisorio un análisis secundario preplaneado de una prueba negativa de rituximab y se halla en curso un estudio de seguimiento con un fármaco relacionado (ocrelizumab).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

- La espasticidad puede responder a la fisioterapia, baclofeno (20 a 120 mg/día), diazepam (2 a 40 mg/día), tizanidina (8 a 32 mg/día), dantroleno (25 a 400 mg/día) y clorhidrato de ciclobenzaprina (10 a 60 mg/día).
- La disestesia puede responder a la carbamazepina (100 a 1 000 mg/día en dosis fraccionadas), fenitoína (300 a 600 mg/día), gabapentina (300 a 3 600 mg/día), pregabalina (50 a 300 mg/día), o amitriptilina (25 a 150 mg/día).
- El tratamiento de los síntomas vesicales se basa en la fisiopatología subyacente investigada mediante pruebas urodinámicas: la hiperreflexia vesical se trata con la restricción de líquido por la noche y la micción frecuente; si esto no da resultado, pueden intentarse los anticolinérgicos como la oxibutinina (5 a 15 mg/día); la hiporreflexia se trata con el colinérgico betanecol (30 a 150 mg al día) y la disinergia debida a pérdida de la coordinación entre los músculos de la pared vesical y del esfínter se trata con anticolinérgicos y cateterización intermitente.
- La depresión se debe tratar en forma intensiva.

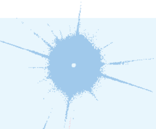
VARIANTES CLÍNICAS DE LA MS

La *neuromielitis óptica* (NMO), consiste en crisis separadas de neuritis óptica aguda (bilateral o unilateral) y mielitis. En contraste con la MS, por lo general (pero no siempre) la resonancia magnética del cerebro es normal. Es frecuente observar en la MRI de la columna vertebral una región resaltada focalizada de edema y cavitación que se extiende en tres o más segmentos de la médula espinal. En el suero de las dos terceras partes de los pacientes con un diagnóstico clínico de NMO se encuentra un autoanticuerpo muy específico dirigido contra la acuaporina-4 de los canales del agua. Las crisis agudas suelen tratarse con glucocorticoides en dosis elevadas, al igual que para las exacerbaciones de la MS. También se ha utilizado la plasmaféresis en forma empírica para los episodios agudos que no logran responder a los glucocorticoides. La profilaxia contra las recaídas puede lograrse con mofetilo de micofenolato, rituximab o una combinación de glucocorticoides más azatioprina.

La *MS aguda* (variante de Marburg) constituye un proceso desmielinizante fulminante que evoluciona a la defunción al cabo de uno a dos años. No existen estudios comparativos sobre el tratamiento; se han intentado, con beneficio dudoso, glucocorticoides en dosis altas, plasmaféresis y ciclofosfamida.

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA (ADEM)

Es una enfermedad desmielinizante fulminante y a menudo devastadora que tiene una evolución monofásica y puede relacionarse con antecedentes de inmunización o infección. Siempre se presentan los signos de la enfermedad neurológica diseminada (p. ej., hemiparesia o cuadriparesia, respuestas plantares extensoras, arreflexia o hiperreflexia osteotendinosa, déficit sensorial y afectación del tronco encefálico). Puede presentarse fiebre, cefalea, meningismo, letargo que evoluciona al coma y convulsiones. Es común la pleocitosis en el LCR, por lo general 200 células/μL. La MRI puede revelar el realce extensivo con gadolinio de la sustancia blanca cerebral y la medular. El tratamiento inicial incluye glucocorticoides en dosis elevadas. Los pacientes que no responden pueden beneficiarse con un esquema de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa.



Para una revisión más detallada, véase Hauser SL, Goodin DS: Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, cap. 458, p. 2661, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

191 Meningitis aguda y encefalitis

Las infecciones agudas del sistema nervioso comprenden meningitis bacteriana, meningitis viral, encefalitis, infecciones focalizadas como absceso cerebral y empiema subdural y tromboflebitis infecciosa. Objetivos clave: distinguir de manera urgente entre estos trastornos, identificar el microorganismo patógeno e iniciar la antibioticoterapia apropiada.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Infección aguda del sistema nervioso

(**Fig. 191-1**) Primero debe identificarse si la infección afecta en forma predominante al espacio subaracnoideo (*meningitis*) o al tejido cerebral (*encefalitis* cuando es viral y *cerebritis* o *absceso* si es bacteriana, micótica o parasitaria). La rigidez de nuca es el signo patognomónico de la irritación meníngea y se presenta cuando hay resistencia del cuello a la flexión pasiva.

Los principios del tratamiento son:

- Iniciar el tratamiento empírico cuando se considere una meningitis bacteriana.
- Todos los pacientes con traumatismo craneal, inmunodeprimidos, con neoplasias malignas conocidas o déficits neurológicos focales (incluidos papiledema o estupor/coma) deben someterse a un estudio de neuroimagen del cerebro antes de la punción lumbar (PL). Si se sospecha una meningitis bacteriana se inicia la antibioticoterapia empírica antes de los estudios de neuroimagen y la PL.
- El estupor y el coma, las convulsiones o los déficits neurológicos focalizados no se presentan en la meningitis viral; los pacientes con estos síntomas se deben hospitalizar y tratarse en forma empírica para meningoencefalitis bacteriana y viral.
- Los individuos inmunocompetentes con un grado de conciencia normal, sin antibioticoterapia previa y con datos en el LCR consistentes con una meningitis viral (pleocitosis linfocítica y una concentración de glucosa normal) pueden tratarse a menudo como pacientes ambulatorios. Cuando un sujeto con sospecha de meningitis viral no mejora en las primeras 48 h debe someterse a una revaloración que incluya pruebas de seguimiento, estudios de imágenes y de laboratorio repetidos, incluida con frecuencia una segunda punción lumbar.

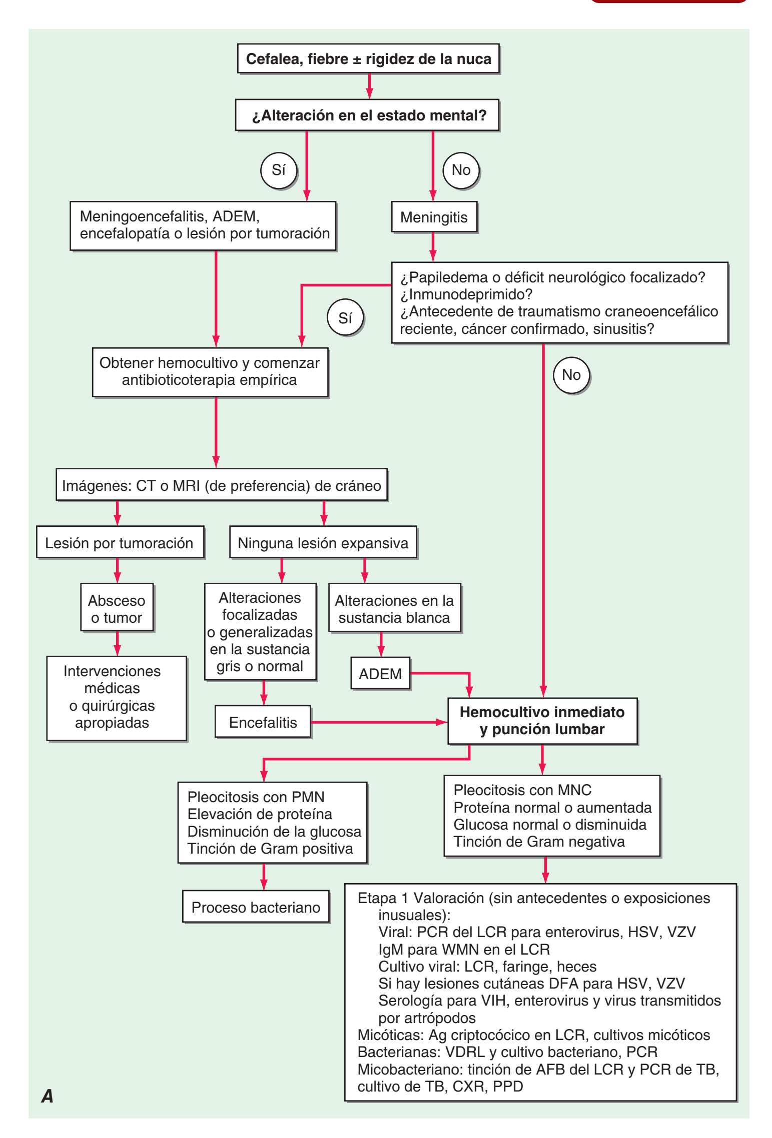


FIGURA 191-1 Tratamiento de los pacientes con sospecha de infección en el SNC. ADEM, encefalomielitis diseminada aguda; AFB, bacilo acidorresistente; Ag, antígeno; CTFV, virus de la fiebre por la garrapata del Colorado; DFA, anticuerpo fluorescente directo; HHV, virus del herpes humano; LCMV, virus de la coriomeningitis linfocítica; MNC, células mononucleares; TB, tuberculosis; WNV, virus del Nilo Occidental.

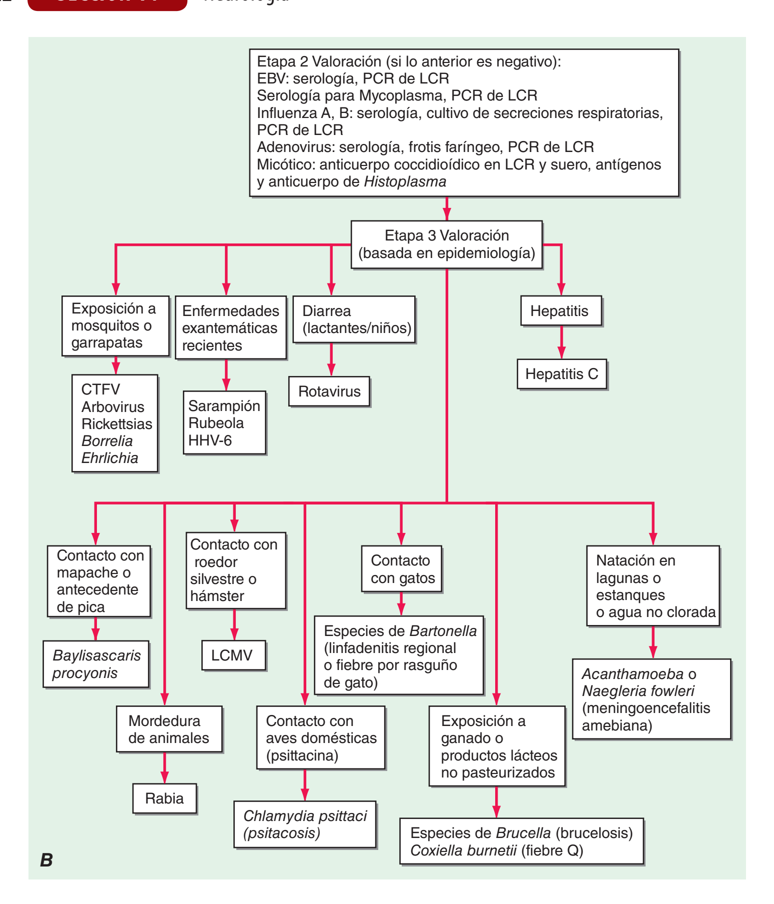


FIGURA 191-1 *(Continuación)*

MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

Los microorganismos patógenos que más a menudo intervienen en la infección en adultos inmunocompetentes son *Streptococcus pneumoniae* ("neumococos", ~50%) y *Neisseria meningitidis* ("meningococo", ~25%). Entre los factores predisponentes para una meningitis neumocócica figuran las infecciones (neumonía, otitis y sinusitis), asplenia, hipogammaglobulinemia, deficiencia de complemento, alcoholismo, diabetes y traumatismo craneal con fuga de líquido cefalorraquídeo. *Listeria monocytogenes* es un microorganismo a considerar en las mujeres embarazadas, individuos >60 años, alcohólicos y personas inmunodeprimidas de todas las edades. Los bacilos gramnegativos entéricos y los estreptococos del grupo B son causas cada vez más frecuentes de meningitis en individuos con trastornos médicos crónicos. *Staphylococcus aureus* y estafilococos negativos a la coagulasa son causas notorias después de procedimientos neuroquirúrgicos cruentos, sobre todo los de derivación para tratar la hidrocefalia.

Manifestaciones clínicas

Se presenta como una enfermedad fulminante aguda que evoluciona con rapidez en algunas horas o como una infección subaguda que se agrava de modo progresivo en el transcurso de varios días. La tríada clínica típica de la meningitis consiste en fiebre, cefalea y rigidez de nuca ("cuello rígido").

CUADRO 191-1	Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (lCR) de pacientes con meningitis bacteriana
Presión de abertura	>180 mmH_2O
Leucocitos	10/µL a 10 000/µL; predominan los neutrófilos
Eritrocitos	No se observan en la punción atraumática
Glucosa	<2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL)
Glucosa en LCR/suero	<0.4
Proteína	>0.45 g/L (>45 mg/100 mL)
Tinción de Gram	Positiva en >60%
Cultivo	Positivo en >80%
Aglutinación de látex	Puede ser positiva en pacientes con meningitis por *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae* tipo b, *E. coli* y estreptococos del grupo B
Lisado de Limulus	Positivo en casos de meningitis por gramnegativos
PCR	Detecta DNA bacteriano

Las alteraciones del estado mental se presentan en >75% de las personas y pueden variar desde letargo hasta coma. También son frecuentes la náusea, el vómito y la fotofobia. Se presentan convulsiones en 20 a 40% de los pacientes. La elevación de la presión intracraneal (ICP) es la principal causa de obnubilación y del estado de coma. El exantema en la meningococemia comienza con un exantema maculopapular difuso que semeja un exantema viral, pero se vuelve petequial con rapidez en el tronco y las extremidades inferiores, las mucosas y la conjuntiva y en ocasiones en las palmas y las plantas.

Valoración de laboratorio

En el cuadro 191-1 se muestran los datos observados en el LCR. Los cultivos bacterianos del LCR son positivos en >80% de los casos y la tinción de Gram demuestra microorganismos en >60%. Una PCR de amplio espectro del rRNA de 16S bacteriano puede detectar pequeñas cantidades de microorganismos viables e inviables en el LCR y es útil para determinar el diagnóstico en pacientes tratados de forma previa con antibióticos y en quienes la tinción de Gram y los cultivos de LCR son negativos. Cuando es positiva, se pueden realizar pruebas de PCR más específicas para microorganismos individuales. La prueba de aglutinación en látex (LA) para detectar antígenos bacterianos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo b, estreptococo del grupo B y cepas K1 de *Escherichia coli* en el líquido cefalorraquídeo se ha remplazado por la prueba PCR para bacterias en el LCR. La prueba de lisado del amebocito Limulus detecta con rapidez la endotoxina gramnegativa en el LCR y por tanto es de utilidad para el diagnóstico de meningitis bacteriana por gramnegativos; pueden obtenerse resultados falsos positivos, pero la sensibilidad es de casi 100%. Las lesiones petequiales de la piel, cuando se presentan, deben someterse a biopsia. Siempre se deben realizar hemocultivos.

Diagnóstico diferencial

Incluye meningoencefalitis viral, en especial encefalitis por el virus del herpes simple (HSV) (véase más adelante); las rickettsiosis, como la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (tinción de inmunofluorescencia de las lesiones cutáneas); las infecciones purulentas focalizadas del SNC como el empiema subdural y el epidural y los abscesos cerebrales (véase más adelante); la hemorragia subaracnoidea (cap. 18); y la encefalomielitis diseminada aguda, una enfermedad desmielinizante (ADEM, cap. 190).

CUADRO 191-2 Antibioticoterapia empírica para meningitis bacteriana e infecciones focalizadas del sistema nervioso central[a]

Indicación	Antibiótico
Lactantes de pretérmino a lactantes <1 mes	Ampicilina + cefotaxima
Lactantes de 1 a 3 meses	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona
Niños inmunocompetentes >3 meses y adultos <55	Cefotaxima, ceftriaxona o cefepima + vancomicina
Adultos >55 y adultos de cualquier edad con alcoholismo u otras enfermedades debilitantes	Ampicilina + cefotaxima, ceftriaxona o cefepima + vancomicina
Meningitis intrahospitalaria, meningitis postraumática o posneuroquirúrgica, pacientes neutropénicos o con alteraciones de la inmunidad celular	Ampicilina + ceftazidima o meropenem + vancomicina

	Dosis diaria total e intervalo de las dosis	
Antimicrobiano	**Niños (>1 mes)**	**Adultos**
Ampicilina	300 (mg/kg)/día, c/6 h	12 g/día, c/4 h
Cefepima	150 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Cefotaxima	225-300 (mg/kg)/día, c/6 h	12 g/día, c/4 h
Ceftriaxona	100 (mg/kg)/día, c/12 h	4 g/día, c/12 h
Ceftazidima	150 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Gentamicina	7.5 (mg/kg)/día, c/8 h[b]	7.5 (mg/kg)/día, c/8 h
Meropenem	120 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Metronidazol	30 (mg/kg)/día, c/6 h	1 500 a 2 000 mg/día, c/6 h
Nafcilina	100 a 200 (mg/kg)/día, c/6 h	9 a 12 g/día, c/4 h
Penicilina G	400 000 (U/kg)/día, c/4 h	20 a 24 millones U/día, c/4 h
Vancomicina	45-60 (mg/kg)/día, c/6 h	45-60 (mg/kg)/día, c/6-12 h[b]

[a] Todos los antibióticos se administran por vía intravenosa; las dosis indicadas presuponen una función renal y hepática normal.
[b] Las dosis se deben ajustar con base en las concentraciones terapéuticas máximas y mínimas de la gentamicina: máximas, 5 a 8 μg/mL; mínimas, <2 μg/mL; concentraciones terapéuticas de la vancomicina: máximas, 25 a 40 μg/mL; mínimas, 5 a 15 μg/mL.

TRATAMIENTO MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

- En el cuadro 191-2 se resumen las recomendaciones para el tratamiento empírico. El tratamiento se modifica después, con base en los resultados del cultivo del LCR (cuadro 191-3).
- En general, la duración del tratamiento es de siete días para la infección por meningococo, 14 días para la producida por neumococo, 21 días para la meningitis por gramnegativos y un mínimo de 21 días para la infección por *L. monocytogenes*.
- El tratamiento complementario con dexametasona (10 mg IV), administrada 15 a 20 min antes de la primera dosis de un antimicrobiano y repetida cada 6 h durante cuatro días,

CUADRO 191-3 Tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas del SNC con base en el microorganismo patógeno[a]

Microorganismo	Antibiótico
Neisseria meningitidis	
Sensible a la penicilina	Penicilina G o ampicilina
Resistente a la penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Streptococcus pneumoniae	
Sensible a la penicilina	Penicilina G
Sensibilidad intermedia a la penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima
Resistente a la penicilina	(Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima) + vancomicina
Bacilos gramnegativos (excepto especies del género *Pseudomonas*)	Ceftriaxona o cefotaxima
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidima o cefepima o meropenem
Especies del género *Staphylococcus*	
Sensibles a la meticilina	Nafcilina
Resistentes a la meticilina	Vancomicina
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima
Streptococcus agalactiae	Penicilina G o ampicilina
Bacteroides fragilis	Metronidazol
Especies de *Fusobacterium*	Metronidazol

[a] Las dosis son las que se indican en el cuadro 191-2.

mejora el resultado de la meningitis bacteriana; los beneficios más notables se presentan en la meningitis neumocócica. La dexametasona puede reducir la penetración de la vancomicina en el LCR, por tanto, pueden ser necesarias dosis más altas de vancomicina.

- En la meningitis meningocócica, todos los contactos cercanos deben recibir profilaxia con rifampicina [600 mg en adultos (10 mg/kg en niños >1 año)] cada 12 h por dos días; no es recomendable la rifampicina en las mujeres embarazadas. Como alternativa, los adultos pueden tratarse con una dosis de azitromicina (500 mg) o una dosis intramuscular de ceftriaxona (250 mg).

Pronóstico

Las secuelas moderadas o graves se presentan en casi 25% de los supervivientes; el pronóstico varía según sea el microorganismo infectante, puede comprender una disminución de la función mental, alteraciones de la memoria, convulsiones, sordera y mareo, y alteraciones de la marcha.

MENINGITIS VIRAL

Se manifiesta por fiebre, cefalea e irritación meníngea relacionadas con pleocitosis linfocítica en LCR. La fiebre puede acompañarse de malestar, mialgias, anorexia, náusea y vómito, dolor abdominal o diarrea. Puede presentarse un grado leve de letargo o somnolencia. Sin embargo, una alteración más profunda en la conciencia debe ser motivo para considerar diagnósticos alternativos, entre ellos una encefalitis.

CUADRO 191-4 Virus que producen meningitis aguda y encefalitis en norteamérica

Meningitis aguda	
Comunes	**Menos comunes**
Enterovirus (virus coxsackie, ecovirus y enterovirus humano 68-71)	Virus del herpes simple
Virus de la varicela zoster	Herpes virus humano 6
Virus del herpes simple 2	Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr	Virus de la coriomeningitis linfocítica
Virus transmitidos por artrópodos	Parotiditis
VIH	
Encefalitis agudas	
Comunes	**Menos comunes**
Virus del herpes	Rabia
Citomegalovirus[a]	Virus de la encefalitis equina oriental
Virus del herpes simple 1[b]	Virus de Powassan
Virus del herpes simple 2	Citomegalovirus[a]
Herpes virus humano 6	Virus de fiebre de la garrapata del Colorado
Virus de la varicela zoster	Parotiditis
Virus de Epstein-Barr	
Virus transmitidos por artrópodos	
Virus de La Crosse	
Virus del Nilo Occidental	
Virus de la encefalitis de St. Louis	
Enterovirus	

[a] Hospedador inmunocomprometido.
[b] La causa más común de encefalitis esporádica
[c] La causas más común de encefalitis epidémica

Etiología

Mediante diversas técnicas diagnósticas, incluidos la reacción en cadena de la polimerasa del LCR, el cultivo y el estudio serológico, se puede identificar una causa viral específica en 60 a 90% de los casos. Los microorganismos más importantes son enterovirus, HSV de tipo 2, VIH y arbovirus (cuadro 191-4). La frecuencia de infecciones por enterovirus y arbovirus se incrementa en gran medida durante el verano.

Diagnóstico

El estudio más importante es el examen del LCR. El cuadro típico es el de una pleocitosis linfocítica (25 a 500 células/μL), una concentración de proteínas normal o ligeramente elevada [0.2 a 0.8 g/L (20 a 80 mg/100 mL)], glucemia normal y presión de abertura normal o levemente elevada (100 a 350 mmH_2O). No se identifican microorganismos en los frotis de tinción de Gram o acidorresistente ni en las preparaciones de líquido cefalorraquídeo con tinta china. Pocas veces predominan los leucocitos polimorfonucleares (PMN) en las primeras 48 h de la enfermedad, sobre todo en el caso de infecciones por los virus ECHO 9, virus del Nilo Occidental (WNV), virus de la encefalitis equina oriental o la parotiditis. El recuento total de células en el LCR en la meningitis viral es por

lo regular de 25 a 500/μL. Por regla general, una pleocitosis linfocítica con una baja concentración de glucosa debe indicar una meningitis micótica, por *Listeria* o tuberculosa, o trastornos no infecciosos (p. ej., sarcoidosis, meningitis neoplásica).

La PCR del LCR constituye el procedimiento de elección para la identificación rápida, sensible y específica de enterovirus, HSV, EBV, virus de la varicela zoster (VZV), virus del herpes humano 6 (HHV-6) y CMV. Es necesario hacer lo posible por cultivar virus a partir del LCR y otros sitios y líquidos corporales, por ejemplo sangre, exudado faríngeo, heces y orina, aunque la sensibilidad de los cultivos es casi siempre baja. Los estudios serológicos, entre ellos los que utilizan muestras emparejadas de LCR y suero, pueden ser útiles para el diagnóstico retrospectivo y son muy importantes para diagnosticar virus del Nilo Occidental y otros arbovirus causales.

Diagnóstico diferencial

Se consideran infecciones bacterianas, micóticas, tuberculosas, espiroquetales y otras causas infecciosas de meningitis; infecciones parameníngeas, meningitis bacteriana tratada de forma parcial; meningitis neoplásica; enfermedades inflamatorias no infecciosas como sarcoidosis y enfermedad de Behçet.

TRATAMIENTO MENINGITIS VIRAL

- El tratamiento de apoyo o sintomático suele ser suficiente y no es necesaria la hospitalización.
- Los ancianos y los pacientes inmunodeprimidos deben hospitalizarse, lo mismo que los individuos en quienes el diagnóstico es dudoso o aquéllos con alteraciones graves de la conciencia, convulsiones o signos o síntomas neurológicos focalizados.
- Los casos graves de meningitis debida a HSV, EBV y VZV pueden tratarse con aciclovir IV (5 a 10 mg/kg cada 8 h), seguido por un fármaco VO (aciclovir, 800 mg, cinco veces al día; famciclovir, 500 mg cada 8 h; o valaciclovir, 1 000 mg cada 8 h) para un régimen total de siete a 14 días; en los pacientes con afectación leve puede ser apropiado un solo ciclo de antivirales.
- El tratamiento de apoyo o sintomático adicional puede incluir analgésicos y antipiréticos.
- El pronóstico para la recuperación completa es excelente.
- La vacunación constituye un método eficaz para prevenir la aparición de meningitis y otras complicaciones neurológicas relacionadas con poliovirus, parotiditis, sarampión e infección por VZV.

ENCEFALITIS VIRAL

Es una infección del parénquima cerebral que suele relacionarse con meningitis ("meningoencefalitis"). Las manifestaciones clínicas son iguales a las observadas en la meningitis viral, más datos de afectación del tejido cerebral, lo que casi siempre comprende alteraciones de la conciencia como cambios de la conducta, alucinaciones, convulsiones; y signos neurológicos focalizados, como afasia, hemiparesia, movimientos involuntarios y déficits de nervios craneales.

Etiología

Los mismos microorganismos que producen la meningitis aséptica también son causa de la encefalitis, aunque la frecuencia relativa es diferente. Las causas más comunes de encefalitis esporádicas en adultos inmunocompetentes son virus del herpes (HSV, VZV, EBV) (cuadro 191-4). La encefalitis por HSV debe considerarse en presencia de datos focales y cuando sea probable la afectación de las regiones frontotemporales inferomediales del cerebro (alucinaciones olfativas, anosmia, conducta errática o alteraciones de la memoria). Las epidemias de encefalitis se deben casi siempre a arbovirus. El virus del Nilo Occidental (WNV) ha sido la causa de la mayor parte de los casos de meningitis y encefalitis por arbovirus en Estados Unidos. Desde el año 2002, en la infección por este virus pueden presentarse manifestaciones motrices notorias, entre otras una parálisis semejante a la poliomielitis aguda.

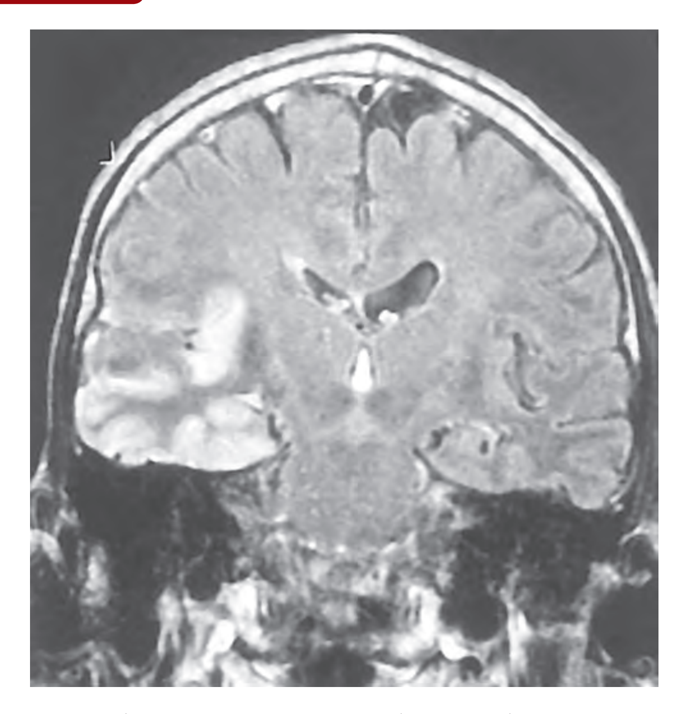


FIGURA 191-2 Imagen de resonancia magnética coronal con FLAIR de un paciente con encefalitis por herpes simple. Nótese la zona de aumento de señal en el lóbulo temporal derecho (lado izquierdo de la imagen) confinada de manera predominante a la sustancia gris. Este paciente tenía en particular afectación unilateral; las lesiones bilaterales son más frecuentes pero pueden ser muy asimétricas en su intensidad.

Diagnóstico

Los estudios del LCR son esenciales; los datos típicos en el LCR son similares a los de la meningitis viral. Las pruebas de PCR del LCR permiten un diagnóstico rápido y confiable de HSV, EBV, VZV, CMV, HHV-6 y enterovirus. Por lo general, los cultivos de virus en el LCR son negativos. Los estudios serológicos también son de utilidad para algunos virus. La demostración de anticuerpos IgM contra WNV es diagnóstica de encefalitis por este virus.

La MRI es el estudio de neuroimagen de elección y delinea zonas de un incremento de la señal en T2. Se reconocen zonas bitemporales y orbitofrontales de aumento de la señal en la encefalitis por HSV, pero no son diagnósticas (fig. 191-2). El EEG puede sugerir convulsiones o mostrar espigas periódicas temporalmente predominantes en un fondo lento de baja amplitud indicativo de encefalitis por HSV.

La biopsia cerebral se utiliza en la actualidad sólo si los estudios de PCR en LCR no logran identificar la causa, cuando hay alteraciones focales en la MRI y en caso de un deterioro clínico progresivo pese al tratamiento con aciclovir y medidas de apoyo.

Diagnóstico diferencial

Comprende causas de encefalitis infecciosas y no infecciosas, incluidos enfermedades vasculares; absceso y empiema; infecciones micóticas (*Cryptococcus* y *Mucor*), espiroquetales (*Leptospira*), rickettsiales, bacterianas (*Listeria*), tuberculosas y micoplásmicas; tumores; encefalopatía tóxica; lupus eritematoso sistémico; encefalitis autoinmunitaria o paraneoplásica, y encefalomielitis diseminada aguda.

TRATAMIENTO ENCEFALITIS VIRAL

- Todos los pacientes con sospecha de encefalitis por HSV deben tratarse con aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 h) mientras se obtienen los resultados de los estudios.
- Los individuos con un diagnóstico de encefalitis por HSV, confirmado mediante PCR, deben recibir un esquema de tratamiento de 14 a 21 días. Se considera repetir la PCR del LCR después de concluir el tratamiento con aciclovir; a las personas con PCR del LCR positiva en forma persistente para HSV después de cursar un esquema estándar de tratamiento con aciclovir se las debe tratar de modo adicional, después de lo cual se realiza de nueva cuenta una prueba de PCR del LCR.
- El tratamiento con aciclovir también es útil en la encefalitis grave por EBV y VZV. En la actualidad no se dispone de tratamiento para la encefalitis por enterovirus, parotiditis o sarampión.
- La ribavirina intravenosa (15 a 25 mg/kg/día administrada en tres dosis fraccionadas) puede ser útil en la encefalitis grave por virus de la encefalitis de California (LaCrosse).
- La encefalitis por CMV se trata con ganciclovir (5 mg/kg cada 12 h IV durante 1 h, seguido por tratamiento de mantenimiento de 5 mg/kg diarios), foscarnet (60 mg/kg cada 8 h IV durante 1 h), seguido por tratamiento de mantenimiento (60 a 120 mg/kg por día), o una combinación de los dos fármacos; el cidofovir (5 mg/kg IV una vez a la semana durante dos semanas, y luego de manera bisemanal dos o más dosis adicionales, de acuerdo con la respuesta; prehidratación con solución salina normal y pretratamiento con probenecid) puede proveer una alternativa para quienes no responden.
- No se dispone de ningún tratamiento para la encefalitis por WNV; pequeños grupos de pacientes se han tratado con interferón, ribavirina, oligonucleótidos no codificantes específicos del WNV, preparados de inmunoglobulina intravenosa de origen israelí que contienen grandes títulos de anticuerpos anti-WNV, y anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra la glucoproteína de la cubierta viral. Existe optimismo de que puede desarrollarse una vacuna eficaz contra WNV humana.

Pronóstico

En una serie se observó supervivencia de 81% en la encefalitis por HSV tratada con aciclovir; respecto a las secuelas neurológicas, en 46% fueron leves o no se presentaron, en 12% fueron moderadas y en 42% graves.

ABSCESO CEREBRAL

Es una infección purulenta focalizada en el parénquima cerebral que por lo general está rodeada por una cápsula vascularizada. Se utiliza el término *cerebritis* para describir un absceso cerebral no encapsulado. Entre las anomalías predisponentes se incluye la otitis media y la mastoiditis, la sinusitis paranasal, las infecciones piógenas en el tórax u otros sitios del cuerpo, el traumatismo craneoencefálico, los procedimientos neuroquirúrgicos y las infecciones dentales. Muchos abscesos cerebrales se presentan en hospedadores inmunodeprimidos y se deben con menos frecuencia a bacterias que a hongos y parásitos, incluidos *Toxoplasma gondii*, especies del género *Aspergillus*, especies del género *Nocardia*, especies del género *Candida* y *Cryptococcus neoformans*. En Latinoamérica y en inmigrantes de Latinoamérica la causa más común de absceso cerebral es *Taenia solium* (neurocisticercosis). En India y el Lejano Oriente, la infección micobacteriana (tuberculoma) aún es una causa importante de lesiones masivas focalizadas del SNC.

Manifestaciones clínicas

Es típico que el absceso cerebral se presente como una lesión intracraneal expansiva, no tanto como un proceso infeccioso. La tríada típica de cefalea, fiebre y déficit neurológico focalizado se presenta en <50% de los casos.

Diagnóstico

La MRI es mejor que la CT para demostrar abscesos en las etapas iniciales (cerebritis) y abscesos en la fosa posterior. En la CT, un absceso cerebral maduro se observa como una zona hipodensa focal rodeada de una intensificación anular. El aspecto en la CT y la MRI, sobre todo de la cápsula,

puede alterarse tras el tratamiento con glucocorticoides. La distinción entre un absceso cerebral y otras lesiones focalizadas, como los tumores, se puede facilitar con las secuencias de imágenes potenciadas en difusión (DWI) en las cuales los abscesos cerebrales muestran por lo regular un aumento de la señal debido a difusión restringida.

El diagnóstico microbiológico se determina mejor mediante tinción de Gram y cultivo del material del absceso obtenido a partir de aspiración con aguja estereotáctica. Hasta 10% de los pacientes también tiene hemocultivos positivos. El análisis del LCR no contribuye en nada al diagnóstico o al tratamiento y la punción lumbar incrementa el riesgo de hernia.

TRATAMIENTO ABSCESO CEREBRAL

- El tratamiento óptimo incluye una combinación de antibióticos parenterales en dosis altas y drenaje neuroquirúrgico.
- El tratamiento empírico del absceso cerebral extrahospitalario en un paciente inmunocompetente incluye por lo general una cefalosporina de tercera o cuarta generaciones (p. ej., cefotaxima, ceftriaxona o cefepima) y metronidazol (véase el cuadro 191-2 para las dosis de los antibióticos).
- En los individuos con traumatismo craneoencefálico penetrante o procedimientos neuroquirúrgicos recientes, el tratamiento debe incluir ceftazidima como la cefalosporina de tercera generación que mejora la cobertura contra especies del género *Pseudomonas* y vancomicina contra estafilococos resistentes. El meropenem más la vancomicina también proporciona una buena protección en este contexto.
- La aspiración y el drenaje son esenciales en la mayoría de los casos. La antibioticoterapia empírica se modifica con base en los resultados de la tinción de Gram y el cultivo del contenido del absceso.
- El tratamiento médico como única modalidad se reserva para los pacientes cuyos abscesos son quirúrgicamente inaccesibles, lo mismo que para pacientes con abscesos pequeños (<2 a 3 cm) o no encapsulados (cerebritis).
- Todos los sujetos deben recibir un mínimo de seis a ocho semanas de antibioticoterapia parenteral.
- Las personas deben recibir tratamiento anticonvulsivo profiláctico.
- No deben administrarse glucocorticoides en forma sistemática.
- Deben obtenerse estudios seriados de CT o MRI cada mes o cada dos meses para documentar la resolución del absceso.

Pronóstico

En series recientes, la mortalidad es con frecuencia <15%. Las secuelas significativas como convulsiones, debilidad persistente, afasia o alteraciones mentales se presentan en ≥20% de los supervivientes.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (PML)

Manifestaciones clínicas

Es un trastorno progresivo secundario a la infección con el virus JC, un virus del polioma humano; en términos patológicos se caracteriza por zonas multifocales de desmielinización de tamaño variable que se distribuyen en todo el SNC, pero que respetan la médula espinal y los nervios ópticos. Además, hay alteraciones citológicas características tanto en los astrocitos como en los oligodendrocitos. Los pacientes presentan a menudo déficit visual (45%), por lo general una hemianopsia homónima y alteraciones mentales (38%) (demencia, confusión y cambios de la personalidad), debilidad y ataxia. Ocurren convulsiones en aproximadamente 20% de los pacientes. Casi todos los pacientes tienen un trastorno inmunitario subyacente o están recibiendo tratamiento inmunodepresor. Más de 80% de los casos de PML diagnosticados en la actualidad se presenta en personas con sida; se ha calculado que casi 5% de los individuos con sida presenta leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los inmunosupresores como el natalizumab también se han relacionado con la PML.

Estudios diagnósticos

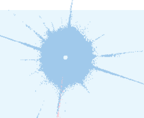
La MRI revela lesiones multifocales y asimétricas en la sustancia blanca que se fusionan y que están situadas en la zona periventricular, en el centro semioval, en la región parietooccipital y el cerebelo. Estas lesiones tienen una señal potenciada en T2 y disminuida en T1, casi nunca se intensifican (raras veces muestran intensificación anular) y no se acompañan de edema ni de un efecto de masa. Los estudios de CT, que son menos sensibles que la MRI para el diagnóstico de PML, muestran a menudo lesiones hipodensas de la sustancia blanca que no se intensifican con contraste.

Por lo general, el LCR es normal, aunque puede encontrarse elevación leve de la concentración de proteína o la IgG, o de ambas. La pleocitosis se presenta en <25% de los casos, tiene un predominio mononuclear y raras veces muestra más de 25 células/μL. La amplificación del DNA del virus de JC por PCR del líquido cefalorraquídeo se ha convertido en una importante herramienta diagnóstica. Un resultado positivo de la PCR del LCR para el DNA del virus JC junto con lesiones típicas en la MRI en el contexto clínico apropiado confirma el diagnóstico de PML. Los pacientes con resultados negativos de la PCR del LCR pueden requerir biopsia para el diagnóstico definitivo, ya que la sensibilidad de esta prueba es variable; el antígeno del virus JC y el ácido nucleico pueden detectarse mediante inmunocitoquímica, hibridación *in situ* o amplificación de la PCR en el tejido. La detección de antígeno de virus JC o material genómico debe considerarse como diagnóstico de PML sólo si ocurren los cambios patológicos característicos acompañantes, porque se ha encontrado material genómico y antígenos en cerebros de pacientes normales. Los estudios serológicos no son de utilidad para el diagnóstico dada la elevada seroprevalencia basal, pero son extremadamente útiles para la estratificación del riesgo en pacientes en quienes se contempla el tratamiento con ciertos fármacos inmunomoduladores, como el natalizumab.

TRATAMIENTO LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

- No se dispone de un tratamiento eficaz.
- Algunos pacientes con PML relacionada con VIH han mostrado mejoría clínica espectacular relacionada con la mejora del estado inmunitario después del inicio de tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART).

Los pacientes en quienes se sospecha PML, que reciben anticuerpos inmunomoduladores, deben interrumpir el tratamiento y deben eliminarse los anticuerpos circulantes por intercambio plasmático; la interrupción del tratamiento puede ocasionar empeoramiento clínico y radiológico transitorios, conocido como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS).



Para una revisión más detallada, véase Roos KL, Tyler KL: Meningitis, encefalitis, absceso cerebral y empiema, cap. 164, p. 883, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

192 Meningitis crónica y recurrente

La inflamación crónica de las meninges (piamadre, aracnoides y duramadre) puede producir una intensa invalidez neurológica y ser letal si no se trata de forma satisfactoria. Las causas son diversas. Existen cinco categorías de enfermedades que representan la mayor parte de los casos de meningitis crónica:

- Infecciones meníngeas
- Cáncer
- Trastornos inflamatorios no infecciosos

CUADRO 192-1 Signos y síntomas de la meningitis crónica

Síntomas	Signos
Cefalea crónica	+/– Papiledema
Dolor cervical o dorsalgia/rigidez	Signo de Brudzinski o Kernig de irritación meníngea
Cambios en la personalidad	Alteración del estado mental: somnolencia, falta de atención, desorientación, pérdida de la memoria, signos de liberación frontal (sujeción, succión y de búsqueda) y perseverancia
Debilidad facial	Paresia periférica del VII par craneal
Diplopía	Parálisis de los pares craneales III, IV y VI
Disminución de la agudeza visual	Papiledema y atrofia óptica
Sordera	Paresia del VIII par craneal
Debilidad de los brazos o las piernas	Mielopatía o radiculopatía
Entumecimiento en los brazos o las piernas	Mielopatía o radiculopatía
Retención e incontinencia urinarias	*Mielopatía o radiculopatía* Disfunción del lóbulo frontal (hidrocefalia)
Torpeza	Ataxia

- Meningitis química
- Infecciones parameníngeas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones neurológicas consisten en cefalea persistente, con o sin rigidez de la nuca e hidrocefalia; neuropatías craneales; radiculopatías o cambios cognitivos o de la personalidad (cuadro 192-1). Por lo regular, el diagnóstico se establece cuando las principales molestias hacen que el médico examine el líquido cefalorraquídeo en busca de signos de inflamación; en ocasiones, el diagnóstico se establece cuando un estudio de neuroimagen muestra intensificación de las meninges por el medio de contraste.

Se conocen dos variantes clínicas de la meningitis crónica. En la primera, los síntomas son crónicos y persistentes, en tanto que en la segunda se experimentan episodios recidivantes y aislados con resolución completa de la inflamación meníngea entre los episodios sin un tratamiento específico. En el último grupo, las posibles causas comprenden el virus del herpes simple tipo 2, la meningitis, química consecutiva a la filtración de un tumor, un trastorno inflamatorio primario o hipersensibilidad a fármacos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Meningitis crónica

Una vez que se confirma la meningitis crónica a través del examen del LCR, el esfuerzo se dirige a identificar la causa (cuadros 192-2 y 192-3) mediante: 1) análisis adicional del LCR, 2) diagnóstico de una infección multiorgánica subyacente o un trastorno inflamatorio no infeccioso, o 3) examen del tejido de la biopsia meníngea.

Es indispensable el análisis apropiado del líquido cefalorraquídeo; si existe la posibilidad de elevación de la presión intracraneal (ICP), se lleva a cabo un estudio de imagen cerebral antes de la punción lumbar. En los pacientes con hidrocefalia comunicante secundaria a alteraciones en la resorción del LCR, la punción lumbar es segura y puede lograr una mejoría temporal. Sin

CUADRO 192-2 Causas infecciosas de la meningitis crónica

Agente causal	Fórmula del LCR	Pruebas diagnósticas útiles	Factores de riesgo y manifestaciones sistémicas
Causas bacterianas comunes			
Meningitis supurativa tratada de modo parcial	Células mononucleares o mezcla de mononucleares y polimorfonucleares	Cultivo de LCR y tinción de Gram	Historia clínica consistente con meningitis bacteriana aguda y tratamiento incompleto
Infección parameníngea	Células mononucleares o mezcla de polimorfonucleares y mononucleares	CT o MRI con medio de contraste para detectar infección parenquimatosa, subdural, epidural o de senos paranasales	Otitis media, infección pleuropulmonar, cortocircuito cardiopulmonar de derecha a izquierda para absceso cerebral; signos neurológicos focalizados; sensibilidad en cuello, espalda, oídos o senos paranasales
Tuberculosis micobacteriana	Células mononucleares, excepto polimorfonucleares, en una infección temprana (casi siempre <500 leucocitos/μL); glucosa baja en LCR, proteínas altas	La prueba cutánea de tuberculina puede ser negativa; cultivo AFB del LCR (esputo, orina, contenido gástrico si está indicado); detección de ácido tuberculoesteárico en el LCR; identificar bacilo de tuberculosis en la tinción acidorresistente del LCR o en película de proteína; PCR	Antecedentes de exposición, enfermedad tuberculosa previa; inmunodepresión, tratamiento con antagonistas de TNF o sida; niños pequeños; fiebre, meningismo, diaforesis nocturna, TB miliar diagnosticada con rayos X o en biopsia de hígado; apoplejía debida a arteritis
Enfermedad de Lyme (síndrome de Bannwarth), *Borrelia burgdorferi*	Células mononucleares; aumento de las concentraciones de proteínas	Titulación de anticuerpos de Lyme en suero; confirmación mediante inmunotransferencia; (los pacientes con sífilis pueden tener titulaciones de Lyme positivas falsas)	Antecedentes de picadura de garrapata o de exposición apropiada; exantema de tipo eritema migratorio crónico; artritis, radiculopatía, parálisis de Bell; síndrome semejante a meningoencefalitis-esclerosis múltiple
Sífilis (secundaria y terciaria), *Treponema pallidum*	Células mononucleares; aumento de las concentraciones de proteínas	VDRL en LCR; VDRL (o RPR) en suero; absorción fluorescente de anticuerpo de treponema (FTA) o MHA-TP; el VDRL sérico puede ser negativo en la sífilis terciaria	Antecedentes de exposición apropiada; individuos seropositivos a VIH en riesgo aumentado de infección intensa; "demencia"; infarto cerebral debido a endarteritis

(*continúa*)

CUADRO 192-2 Causas infecciosas de la meningitis crónica (*Continuación*)

Agente causal	Fórmula del LCR	Pruebas diagnósticas útiles	Factores de riesgo y manifestaciones sistémicas
Causas bacterianas no comunes			
Actinomyces	Células polimorfonucleares	Cultivo anaeróbico	Absceso parameníngeo o del tracto del seno paranasal (foco bucal o dental); neumonitis
Nocardia	Polimorfonucleares; en ocasiones células mononucleares; a menudo glucosa baja	Aislarla puede requerir semanas; tinción acidorresistente semanal	Puede haber un absceso cerebral relacionado
Brucella	Células mononucleares (rara vez polimorfonucleares); aumento de las concentraciones de proteínas; a menudo glucosa baja	Detección de anticuerpos en el LCR; detección de anticuerpos séricos	Ingestión de productos lácteos no pasteurizados; exposición a cabras, ovejas, vacas; fiebre, artralgia, mialgia, osteomielitis vertebral
Enfermedad de Whipple, *Tropheryma whipplei*	Células mononucleares	Biopsia de intestino delgado o de ganglio linfático; PCR de LCR para *T. whipplei*; biopsia cerebral y meníngea (con tinción de PAS y examen de EM)	Diarrea, pérdida de peso, artralgias, fiebre; demencia, ataxia, paresia, oftalmoplejía, mioclono oculomasticatorio
Causas bacterianas raras			
Leptospirosis (en ocasiones puede durar hasta tres a cuatro semanas si no se trata)			
Causas micóticas			
Cryptococcus neoformans	Células mononucleares; el recuento no es elevado en algunos pacientes con sida	Preparación en fresco para hongos o con tinta china del LCR (levadura en gemación); cultivos de sangre y de orina; detección de antígenos en el LCR	Sida e inmunodepresión; exposición a palomas; afectación de piel y otros órganos por diseminación de la infección
Coccidioides immitis	Células mononucleares (algunas veces 10 a 20% de eosinófilos); a menudo glucosa baja	Detección de anticuerpos en LCR y suero	Antecedentes de exposición: suroeste de Estados Unidos; virulencia mayor en etnias de piel oscura

Hongos del género *Candida*	Polimorfonuclear o mononuclear	Tinción micótica y cultivo de LCR	Abuso de fármacos intravenosos; posoperatorio; tratamiento intravenoso prolongado; candidosis diseminada
Histoplasma capsulatum	Células mononucleares; glucosa baja	Tinción micótica y cultivo de grandes volúmenes de LCR; detección de antígeno en el LCR, suero y orina; detección de anticuerpos en suero y LCR	Antecedentes de exposición: Ohio y *River Valley* del Misisipi central; sida; lesiones en mucosas
Blastomyces dermatitidis	Células mononucleares	Tinción micótica y cultivo de LCR; biopsia y cultivo de lesiones en piel y pulmones; detección de anticuerpos en el suero	Medio oeste y sureste de Estados Unidos; suele ser infección sistémica; abscesos, trayectos fistulosos secretantes, úlceras
Hongos del género *Aspergillus*	Mononucleares o polimorfonucleares	Cultivo de LCR	Sinusitis; granulocitopenia o inmunosupresión
Sporothrix schenckii	Células mononucleares	Detección de anticuerpos en LCR y suero; cultivo de LCR	Inoculación traumática; uso de fármacos IV; lesión cutánea ulcerada
Causas micóticas raras			
Xylohypha (antes *Cladosporium*) *trichoides* y otros hongos de pared oscura (dematiáceos), como *Curvularia* y *Drechslera*; *Mucor* y, después de aspiración de agua, *Pseudallescheria boydii*, infección yatrógena por *Exserohilum rostratum* después de bloqueo peridural			
Causas protozoarias			
Toxoplasma gondii	Células mononucleares	Biopsia o respuesta a tratamiento empírico en un contexto clínicamente apropiado (incluida la presencia de anticuerpos en suero)	Casi siempre con abscesos intracerebrales; frecuente en pacientes seropositivos a VIH
Tripanosomiasis, *Trypanosoma gambiense*, *T. rhodesiense*	Células mononucleares, aumento de las concentraciones de proteínas	IgM elevada en LCR; identificación de tripanosomas en el LCR y frotis de sangre	Endémica en África; chancros, linfadenopatía; trastorno de sueño notorio

(*continúa*)

CUADRO 192-2 Causas infecciosas de la meningitis crónica (*Continuación*)

Agente causal	Fórmula del LCR	Pruebas diagnósticas útiles	Factores de riesgo y manifestaciones sistémicas
Causas protozoarias raras			
Acanthamoeba sp. que causan encefalitis amebiana granulomatosa y meningoencefalitis en individuos inmunocomprometidos y debilitados. *Balamuthia mandrillaris* causa meningoencefalitis crónica en hospedadores con buena respuesta inmunitaria			
Causas helmínticas			
Cisticercosis (infección con quistes de *Taenia solium*)	Células mononucleares; puede haber eosinófilos; la concentración de glucosa puede estar baja	Prueba de hemoaglutinación indirecta en LCR; inmunotransferencia de ELISA en suero	Casi siempre hay quistes múltiples en las meninges basales e hidrocefalia; quistes cerebrales, calcificación muscular
Gnathostoma spinigerum	Eosinófilos, células mononucleares	Eosinofilia periférica	Ingestión previa de pescado crudo; común en Tailandia y Japón; hemorragia subaracnoidea; radiculopatía dolorosa
Angiostrongylus cantonensis	Eosinófilos, células mononucleares	Recuperación de gusanos del LCR	Ingestión previa de crustáceos crudos; común en regiones tropicales del Pacífico; con frecuencia es benigna
Baylisascaris procyonis (ascárido del mapache)	Eosinófilos, células mononucleares		La infección sigue a una ingestión accidental de huevos de *B. procyonis* de heces de mapache; meningoencefalitis letal

Causas helmínticas raras			
Trichinella spiralis (triquinosis); *Fasciola hepatica* (duela hepática), quistes de *Echinococcus*; *Schistosoma sp.* La primera puede producir pleocitosis linfocítica, mientras que los dos últimos pueden inducir una reacción eosinofílica en el LCR vinculada con quistes cerebrales (*Echinococcus*) o lesiones granulomatosas en cerebro o médula espinal			
Causas virales			
Parotiditis	Células mononucleares	Anticuerpos en suero	Sin antecedente de parotiditis ni inmunización previa; puede producir meningoencefalitis; puede persistir durante tres a cuatro semanas
Coriomeningitis linfocítica	Células mononucleares	Anticuerpos en suero	Contacto con roedores o sus excretas; puede persistir durante tres a cuatro semanas
Virus ECHO	Células mononucleares; posible glucosa baja	Aislamiento del virus del LCR	Hipogammaglobulinemia congénita; antecedentes de meningitis recurrente
VIH (síndrome retroviral agudo)	Células mononucleares	Antígeno p24 en suero y LCR; grado alto de viremia de VIH	Factores de riesgo del VIH; exantema, fiebre, linfadenopatía; linfopenia en sangre periférica; el síndrome puede persistir lo suficiente para considerarlo "meningitis crónica"; o puede desarrollarse la meningitis crónica en etapas posteriores (sida) debido al VIH
Herpes simple (HSV)	Células mononucleares	PCR para HSV, DNA del CMV; anticuerpos en el LCR para HSV y EBV	Meningitis recurrente debida a HSV-2 (rara vez HSV-1) relacionada a menudo con recurrencias genitales; EBV vinculado con mielorradiculopatía, CMV con polirradiculopatía

Abreviaturas: AFB, bacilo acidorresistente; EM, microscopio electrónico; FTA, prueba fluorescente de absorción de anticuerpos contra treponema; HSV, virus del herpes simple; MHA-TP, prueba de microhemoaglutinación–*T. pallidum*; PAS, ácido peryódico de Schiff; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, prueba rápida de reagina plasmática; TB, tuberculosis; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*.

CUADRO 192-3 Causas no infecciosas de la meningitis crónica

Agente causal	Fórmula del LCR	Pruebas diagnósticas útiles	Factores de riesgo y manifestaciones sistémicas
Cáncer	Células mononucleares, aumento de las concentraciones de proteínas, glucosa baja	Examen citológico repetido de grandes volúmenes de LCR; examen de LCR por microscopia de luz polarizada; marcadores de linfocitos clonales; depósitos en raíces nerviosas o meninges observados en mielograma o en MRI con medio de contraste; biopsia meníngea	Cáncer metastásico de mama, pulmón, estómago o páncreas; melanoma, linfoma, leucemia; gliomatosis meníngea; sarcoma meníngeo; disgerminoma cerebral; melanoma meníngeo o linfoma de linfocitos B
Compuestos químicos (pueden causar meningitis recurrente)	Mononucleares o PMN, glucosa baja, aumento de las concentraciones de proteínas; xantocromía por hemorragia subaracnoidea en la semana anterior a la presentación de la "meningitis"	CT o MRI con medio de contraste Angiograma cerebral para detectar aneurisma	Antecedentes de inyección reciente en el espacio subaracnoideo; antecedente de inicio súbito de cefalea; resección reciente de neuroma acústico o craneofaringioma; tumor epidermoide de cerebro o columna vertebral, algunas veces con tracto de seno dermoide; apoplejía de la hipófisis
Inflamación primaria			
Sarcoidosis del SNC	Células mononucleares; aumento de las concentraciones de proteínas; a menudo glucosa baja	Concentración de enzima convertidora de angiotensina en suero y LCR; biopsia de tejidos extraneurales afectados o biopsia meníngea o de lesión cerebral	Parálisis de pares craneales, en particular del VII par; disfunción hipotalámica, sobre todo diabetes insípida; radiografía torácica anormal; neuropatía o miopatía periféricas
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (meningitis recurrente)	Células mononucleares		Meningoencefalitis recurrente con uveítis, desprendimiento de retina, alopecia, decoloración de cejas y pestañas, disacusia, cataratas, glaucoma
Angitis granulomatosa aislada del sistema nervioso	Células mononucleares, aumento de las concentraciones de proteínas	Angiografía o biopsia meníngea	Demencia subaguda; infartos cerebrales múltiples; herpes zoster oftálmico reciente

Lupus eritematoso sistémico	Mononucleares o PMN	Anticuerpos anti-DNA y anticuerpos antinucleares	Encefalopatía; convulsiones; apoplejía, mielopatía transversa; exantema; artritis
Síndrome de Behçet (meningitis recurrente)	Mononucleares o PMN, aumento de las concentraciones de proteínas		Úlceras aftosas bucales y genitales; iridociclitis; hemorragias retinianas; lesiones patérgicas en sitio de punción cutánea
Meningitis linfocítica benigna crónica	Células mononucleares		Recuperación en dos a seis meses, diagnóstico por exclusión
Meningitis de Mollaret (meningitis recurrente)	Células endoteliales grandes y PMN en las primeras horas, seguidas por células mononucleares	PCR para herpes; MRI/CT para descartar tumor epidermoide o quiste dural	Meningitis recurrente; excluir HSV-2; pocos casos debidos a HSV-1; algún caso ocasional relacionado con quiste dural
Hipersensibilidad a fármacos	PMN; en ocasiones células mononucleares o eosinófilos	Biometría hemática completa (eosinofilia)	Exposición a antiinflamatorios no esteroideos, sulfonamidas, isoniazida, tolmetina, ciprofloxacina, penicilina, carbamazepina, lamotrigina, inmunoglobulina IV, anticuerpos OKT3, fenazopiridina; mejora después de descontinuar el fármaco; recurre al repetir la exposición
Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)	Células mononucleares	Radiografías de tórax y senos paranasales; análisis de orina; anticuerpos ANCA en el suero	Lesiones relacionadas de senos paranasales, pulmonares o renales; parálisis de pares craneales; lesiones cutáneas; neuropatía periférica
Otros: esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal (NOMID) y formas poco frecuentes de vasculitis (p. ej., síndrome de Cogan)			

Abreviaturas: ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos; CN, par craneal; CT, tomografía computarizada; HSV, virus del herpes simple; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRI, imagen de resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, células polimorfonucleares.

embargo, si la ICP está elevada a causa de una lesión por tumoración, edema cerebral o un bloqueo en la salida del LCR del ventrículo (hidrocefalia obstructiva), entonces la punción lumbar supone el riesgo de causar una hernia cerebral. La hidrocefalia obstructiva exige por lo general un drenaje ventricular directo del LCR.

Los estudios cerebrales y medulares de MRI o CT con medio de contraste permiten reconocer la intensificación meníngea, las infecciones parameníngeas (incluido el absceso cerebral), el encapsulamiento de la médula espinal (cáncer o inflamación e infección) o los depósitos nodulares en las meninges o las raíces nerviosas (cáncer o sarcoidosis). Los estudios de imagen también son útiles para localizar zonas de enfermedad meníngea antes de la biopsia meníngea. La angiografía cerebral permite identificar arteritis.

Se considera una biopsia meníngea en personas con discapacidad que necesitan descompresión ventricular crónica o en quienes la enfermedad evoluciona con rapidez. La precisión diagnóstica de la biopsia meníngea aumenta si se dirige a regiones que se intensifican con el medio de contraste en la MRI o la CT; en una serie, las biopsias diagnósticas identificaron con mucha frecuencia sarcoidosis (31%) o adenocarcinoma metastásico (25%). La tuberculosis es la enfermedad más frecuente que se reconoce en muchos informes fuera de Estados Unidos.

En casi un tercio de los casos se desconoce el diagnóstico pese a una valoración cuidadosa. El cultivo para la identificación de los múltiples microorganismos que producen meningitis crónica puede tardar semanas. Es conveniente esperar hasta concluir los cultivos, si los síntomas son leves y estables. Sin embargo, en muchos casos se presenta un deterioro neurológico progresivo y es necesario un tratamiento rápido. El tratamiento empírico en Estados Unidos consiste en antimicobacterianos, anfotericina para las infecciones micóticas o glucocorticoides cuando las causas son inflamatorias no infecciosas (más frecuentes). Es importante enfocar el tratamiento empírico de la meningitis linfocítica en la tuberculosis, sobre todo si el trastorno se acompaña de hipoglucorraquia y parálisis del sexto par craneal y de otros más, ya que la enfermedad sin tratamiento puede ser letal en término de semanas. La meningitis carcinomatosa o linfomatosa puede ser difícil de diagnosticar al principio, pero el diagnóstico resulta evidente con el tiempo. Entre las causas importantes de meningitis crónica en los pacientes con VIH figuran la infección por *Toxoplasma* (por lo general, se presenta en la forma de abscesos intracraneales), *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Candida* u otros hongos, sífilis y linfoma.



Para una revisión más detallada, véase Koroshetz WJ, Nath A: Meningitis crónica y recurrente, cap. 165, p. 906, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

193 Neuropatías periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré (GBS)

ESTUDIO DEL PACIENTE
Neuropatía periférica

La *neuropatía periférica* (PN) se refiere a un trastorno nervioso periférico de cualquier causa. La afectación de los nervios puede ser única (mononeuropatía) o múltiple (polineuropatía); la anomalía puede ser axonal o desmielinizante. En la **figura 193-1** se muestra un enfoque para los pacientes con sospecha de neuropatía.

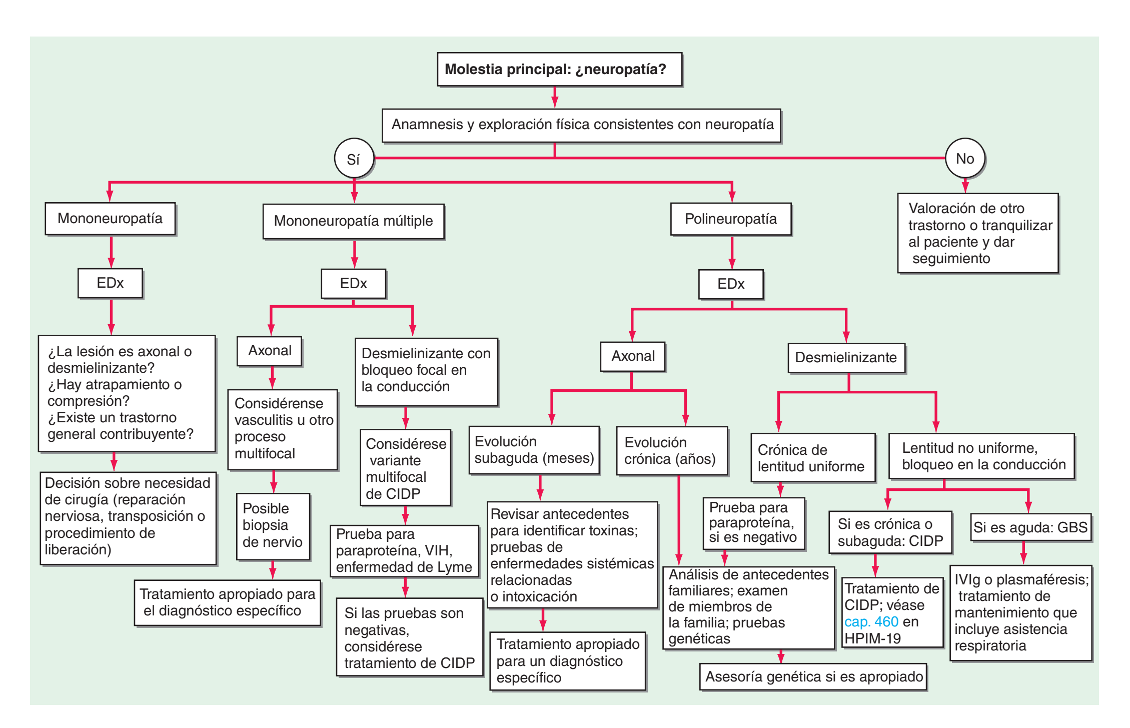


FIGURA 193-1 Método para valorar las neuropatías periféricas. CIDP, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; EDx, estudios electrodiagnósticos; GBS, síndrome de Guillain-Barré; IVIg, inmunoglobulina intravenosa.

Siete preguntas iniciales:

1. ¿*Cuál es el aparato o sistema involucrado*? Determinar si los síntomas y signos son predominantemente motores, sensitivos o del sistema nervioso autónomo o bien, una combinación de éstos. Si sólo se presenta debilidad sin disfunción sensitiva o del sistema nervioso autónomo, considerar neuropatía motora, trastornos de la unión neuromuscular o miopatía; las miopatías suelen tener un patrón de debilidad proximal, simétrico.
2. *¿Cuál es la distribución de la debilidad?* La polineuropatía consiste en la disfunción amplia y simétrica de los nervios periféricos, que es casi siempre distal, más que proximal; la mononeuropatía afecta a un solo nervio, las más de las veces debido a traumatismo o compresión; las mononeuropatías múltiples pueden ser resultado de atrapamientos múltiples, vasculitis o infiltración.
3. *¿Cuál es la naturaleza de la afectación sensitiva?* La pérdida de temperatura o un dolor urente/pungitivo sugieren que están alteradas las fibras pequeñas. La pérdida vibratoria o propioceptiva se relaciona con las fibras grandes.
4. *¿Hay evidencia de afectación de motoneuronas superiores?* La causa más común es una degeneración sistémica combinada con deficiencia de vitamina B_{12}, pero también se debe considerar deficiencia de cobre, infección por VIH, hepatopatía grave y neuropatía de la médula suprarrenal.
5. *¿Cuál es la evolución en el tiempo?* La mayor parte de las neuropatías es insidiosa y de lenta progresión. Las neuropatías de rápida evolución son casi siempre inflamatorias, incluidos la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) o el *síndrome de Guillain-Barré* (GBS); la evolución subaguda indica una causa inflamatoria, tóxica o nutricional; las neuropatías crónicas de larga duración hasta de años pueden ser hereditarias.
6. *¿Existe evidencia de una neuropatía hereditaria?* Hay que considerarla en pacientes que presentan debilidad distal de lenta progresión durante muchos años, con pocos síntomas sensitivos pero con déficits sensitivos significativos en la exploración clínica. Es muy común la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT; deben identificarse anomalías en los pies, como arcos altos o planos, dedos de martillo y escoliosis).
7. *¿El paciente tiene otras enfermedades?* Es necesario preguntar sobre enfermedades asociadas (p. ej., diabetes, lupus eritematoso sistémico); infecciones precedentes o concurrentes (p. ej., diarrea anterior al GBS); operaciones (p. ej., derivación gástrica y neuropatías nutricionales); fármacos (neuropatía tóxica); preparados vitamínicos de venta sin receta (B_6); alcohol, hábitos dietéticos; y uso de prótesis dentales (porque los fijadores contienen zinc, que puede producir deficiencia de cobre).

Con base en las respuestas a estas siete preguntas clave, los trastornos neuropáticos pueden clasificarse en varios patrones, según sean la distribución o el patrón de afectación sensitiva, motora y autónoma (**cuadro 193-1**).

POLINEUROPATÍA

Valoración diagnóstica

Los estudios de laboratorio en la polineuropatía simétrica distal pueden incluir biometría hemática completa, química sanguínea básica que incluya electrolitos séricos y pruebas de función hepática y renal, glucosa en ayuno, HbA_{1c}, examen de orina, pruebas de función tiroidea, concentraciones de vitamina B_{12}, folato, tasa de eritrosedimentación, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANA), electroforesis de proteínas séricas (SPEP), inmunoelectroforesis o inmunofijación y examen de orina en busca de proteína de Bence Jones. La prueba de tolerancia oral a la glucosa está indicada para pacientes con neuropatías sensitivas dolorosas, incluso si otras pruebas para detección de diabetes son negativas.

Las pruebas diagnósticas para clasificar mejor a la neuropatía comprenden los estudios de conducción nerviosa (NCS), la electromiografía (EMG), la biopsia de nervio safeno externo, la biopsia muscular, biopsia cutánea y las pruebas sensitivas cuantitativas. Las pruebas diagnósticas tienen más probabilidades de proporcionar información en pacientes con neuropatías asimétricas, de predominio motor, de inicio rápido o desmielinizantes.

CUADRO 193-1 Patrones de los trastornos neuropáticos
Patrón 1: debilidad simétrica proximal y distal con pérdida sensitiva
Considerar: polineuropatía inflamatoria desmielinizante (GBS y CIDP)
Patrón 2: pérdida sensitiva simétrica distal, con o sin debilidad distal
Considerar: polineuropatía sensitiva criptogénica o idiopática (CSPN), diabetes mellitus y otros trastornos metabólicos, drogas, toxinas, factores hereditarios (HSAN, Charcot-Marie-Tooth, amiloidosis y otros)
Patrón 3: debilidad asimétrica distal con pérdida sensitiva
Con afectación de múltiples nervios
Considerar: CIDP multifocal, vasculitis, crioglobulinemia, amiloidosis, sarcoidosis, infecciosas (lepra, enfermedad de Lyme, hepatitis B, C o E, VIH, CMV), neuropatía hereditaria con posibilidad de parálisis por compresión (HNPP), infiltración tumoral
Con afectación de un solo nervio/región
Considerar: puede ser cualquiera de los arriba mencionados, pero también son posibles mononeuropatía compresiva, plexopatía o radiculopatía
Patrón 4: debilidad asimétrica proximal y distal con pérdida sensitiva
Considerar: polirradiculopatía o plexopatía debida a diabetes mellitus, carcinomatosis meníngea o linfomatosis, plexopatía hereditaria (HNPP, HNA), idiopática
Patrón 5: debilidad asimétrica distal sin pérdida sensitiva
Con hallazgos de motoneurona superior
Considerar: enfermedad de motoneurona
Sin hallazgos de motoneurona superior
Considerar: atrofia muscular progresiva, amiotrofia monomélica juvenil (enfermedad de Hirayama), neuropatía multifocal motora, axonopatía multifocal motora adquirida
Patrón 6: pérdida sensitiva simétrica y arreflexia distal con hallazgos de motoneurona superior
Considerar: deficiencia de vitamina B_{12}, vitamina E y cobre con degeneración sistémica combinada con neuropatía periférica, leucodistrofias hereditarias (p. ej., neuropatía de la médula suprarrenal)
Patrón 7: debilidad simétrica sin pérdida sensitiva
Con debilidad proximal y distal
Considerar: atrofia muscular vertebral
Con debilidad distal
Considerar: neuropatía motora hereditaria (SMA "distal") o CMT atípica
Patrón 8: pérdida sensitiva propioceptiva asimétrica sin debilidad
Considerar causas de una neuronopatía sensitiva (ganglionopatía):
Cáncer (paraneoplásico)
Síndrome de Sjögren
Neuronopatía sensitiva idiopática (posible variante de GBS)
Cisplatino y otros agentes quimioterapéuticos
Toxicidad de vitamina B_6
Neuronopatía sensitiva relacionada con VIH

(*continúa*)

CUADRO 193-1 Patrones de los trastornos neuropáticos (*Continuación*)
Patrón 9: signos y síntomas autónomos
Considerar neuropatías vinculadas con disfunción autónoma grave:
Neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria
Amiloidosis (familiar y adquirida)
Diabetes mellitus
Pandisautonomía idiopática (puede ser una variante del síndrome de Guillain-Barré)
Porfiria
Neuropatía autónoma relacionada con VIH
Vincristina y otros agentes quimioterapéuticos

Abreviaturas: CIDP, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; GBS, síndrome de Guillain-Barré; HNPP, neuropatía hereditaria con posibilidad de parálisis por compresión; HSAN, neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria; SMA, atrofia muscular vertebral.

Electrodiagnóstico

Los NCS se llevan a cabo al estimular de forma eléctrica los nervios motores o sensitivos. La desmielinización se caracteriza por la lentificación de la velocidad de conducción nerviosa (NCV), la dispersión de los potenciales de acción evocados compuestos, el bloqueo de la conducción (disminución de la amplitud de los potenciales de acción compuestos evocados del músculo con la estimulación proximal del nervio en comparación con la estimulación distal) y la prolongación de las latencias distales. En contraste, las neuropatías axonales exhiben una menor amplitud de los potenciales de acción compuestos evocados con conservación relativa de los NCV. La EMG registra los potenciales eléctricos a través de un electrodo de aguja insertado en el músculo en reposo y durante la contracción voluntaria; es muy útil para distinguir los trastornos miopáticos de los neuropáticos. Los primeros se caracterizan por potenciales de acción muscular polifásicos, pequeños, de corta duración; en cambio, los trastornos neuropáticos se reconocen por desnervación muscular. La desnervación reduce el número de unidades motoras (p. ej., una célula del asta anterior, su axón y las placas terminales motoras y las fibras musculares que inerva). En la desnervación muscular de larga evolución, los potenciales de unidades motoras se vuelven grandes y polifásicos. Esto ocurre a consecuencia de una reinervación colateral de las fibras musculares desnervadas proveniente del crecimiento axonal de los axones motores sobrevivientes. Otras características electromiográficas de la desnervación comprenden fibrilaciones (descarga aleatoria y no regulada de fibras musculares individuales) y fasciculaciones (descargas espontáneas y aleatorias de unidades motoras).

TRATAMIENTO POLINEUROPATÍA

- Es necesario considerar el tratamiento del trastorno subyacente, el control del dolor y los cuidados de mantenimiento para proteger y rehabilitar el tejido lesionado.
- Algunos ejemplos de modalidades terapéuticas específicas son el control riguroso de la glucemia en la neuropatía diabética, la restitución en la deficiencia de vitamina B_{12}, la inmunoglobulina IV (IVIg) o la plasmaféresis para GBS y la inmunosupresión para la vasculitis.
- Las neuropatías sensitivas dolorosas pueden ser difíciles de tratar. Por lo regular, el control del dolor se inicia con antidepresivos tricíclicos (TCA), clorhidrato de duloxetina, parches de lidocaína o anticonvulsivos como la gabapentina o pregabalina (cuadro 193-2). Los anestésicos tópicos, incluidos EMLA (lidocaína/prilocaína) y crema de capsaicina, proporcionan alivio adicional.

CUADRO 193-2 Tratamiento de las neuropatías sensitivas dolorosas

Tratamiento	Vía	Dosis	Efectos secundarios
Primera línea			
Parche de lidocaína al 5%	Aplicar al área adolorida	Hasta 3 parches c/d	Irritación cutánea
Antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina)	VO	10 a 100 mg al acostarse	Cambios cognitivos, sedación, resequedad en ojos y boca, retención urinaria, estreñimiento
Gabapentina	VO	300 a 1 200 mg tres veces al día	Cambios cognitivos, sedación, edema periférico
Pregabalina	VO	50 a 100 mg tres veces al día	Cambios cognitivos, sedación, edema periférico
Duloxetina	VO	30 a 60 mg al día	Cambios cognitivos, sedación, ojos secos, diaforesis, náusea, diarrea, estreñimiento
Segunda línea			
Carbamazepina	VO	200 a 400 mg cada 6 a 8 h	Cambios cognitivos, mareo, leucopenia, disfunción hepática
Fenitoína	VO	200 a 400 mg al acostarse	Cambios cognitivos, mareo, disfunción hepática
Venlafaxina	VO	37.5 a 150 mg/d	Astenia, sudación, náusea, estreñimiento, anorexia, vómito, somnolencia, boca seca, mareo, nerviosismo, ansiedad, temblores y visión borrosa, así como eyaculación/orgasmo anormales e impotencia
Tramadol	VO	50 mg al día	Cambios cognitivos, problemas digestivos
Tercera línea			
Mexiletina	VO	200 a 300 mg tres veces al día	Arritmias
Otros fármacos			
Crema EMLA	Aplicar por vía cutánea	Diaria	Eritema local
Lidocaína al 2.5%			
Prilocaína al 2.5%			
Crema de capsaicina al 0.025-0.075%	Aplicar por vía cutánea	Diaria	Ardor en la piel

Fuente: Modificado a partir de Amato AA, Russell J: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

- Es importante la fisioterapia y la terapia ocupacional. El cuidado apropiado de las zonas desnervadas evita la ulceración de la piel, que puede llevar a una deficiente cicatrización de las heridas, resorción de los tejidos, artropatía y al final la amputación.

Polineuropatías específicas

AIDP o *GBS:* son polineuropatías ascendentes, por lo general desmielinizantes, motoras más que sensitivas, y se acompañan de arreflexia, parálisis motora y aumento de la concentración de la proteína total en el LCR sin pleocitosis. Más de dos tercios de los casos aparecen precedidos por una infección respiratoria o gastrointestinal aguda. La debilidad máxima se alcanza casi siempre al cabo de dos semanas; se observa una desmielinización en el estudio electromiográfico. La mayoría de los pacientes se hospitaliza; una tercera parte necesita asistencia ventilatoria. Hasta 85% experimenta una recuperación completa o casi completa con cuidados de mantenimiento. Las variantes del GBS comprenden síndrome de Miller Fisher (oftalmoparesia, diplejía facial, ataxia, arreflexia; se acompaña de anticuerpos séricos contra gangliósido GQ1b) y neuropatía axonal motora aguda (la evolución es más grave que en el GBS con desmielinización; en algunos casos se detectan anticuerpos contra GM_1).

- La IVIg (2 g/kg fraccionados en cinco días) o plasmaféresis (40 a 50 mL/kg/día durante cuatro a cinco días) acorta en grado significativo la evolución del padecimiento.
- Los glucocorticoides son ineficaces.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP): es una polineuropatía de lenta progresión o recurrente que se caracteriza por hiporreflexia o arreflexia difusas, debilidad difusa, elevación de las concentraciones de proteínas en el LCR sin pleocitosis y con desmielinización en la electromiografía.

- Se comienza el tratamiento cuando la evolución es rápida o se altera la marcha.
- El tratamiento inicial incluye por lo regular IVIg; la mayoría de los pacientes necesita repetir el tratamiento en forma periódica a intervalos de cuatro a seis semanas.
- Otras opciones terapéuticas de primera línea comprenden plasmaféresis o glucocorticoides.
- En los casos resistentes al tratamiento se utilizan inmunodepresores (azatioprina, metotrexato, ciclosporina o ciclofosfamida).

Neuropatía diabética: de forma característica es una polineuropatía axonal distal, simétrica y sensitivomotora. Es frecuente una mezcla de desmielinización y pérdida axonal. Otras variantes comprenden parálisis aislada de los pares craneales VI o III, neuropatía motora proximal asimétrica en las piernas, neuropatía del tronco, neuropatía del sistema nervioso autónomo y una mayor frecuencia de neuropatía por atrapamiento (véase más adelante).

Mononeuropatía múltiple (MM): se define como la afectación de múltiples nervios periféricos individuales. Cuando la causa es un trastorno inflamatorio, se utiliza el término *mononeuritis múltiple.* Tanto la vasculitis sistémica (67%) como la no sistémica (33%) se pueden presentar en la forma de MM. Está indicado el tratamiento inmunodepresor de la enfermedad subyacente (por lo general con glucocorticoides y ciclofosfamida). Se debe establecer un diagnóstico histológico de vasculitis antes de iniciar el tratamiento; una biopsia positiva ayuda a justificar el tratamiento crónico necesario con fármacos inmunodepresores; es difícil la confirmación patológica después de iniciado el tratamiento.

MONONEUROPATÍA

Manifestaciones clínicas

Las mononeuropatías se deben casi siempre a traumatismo, compresión o atrapamiento. Los síntomas sensitivos y motores se encuentran en la distribución de un solo nervio, con más frecuencia el nervio cubital o el mediano en el brazo o el nervio peroneo en la extremidad inferior. Los factores intrínsecos que vuelven a los pacientes más susceptibles al atrapamiento son artritis, retención de líquidos (embarazo), amiloide, hipotiroidismo, tumores y diabetes mellitus. Las manifestaciones clínicas en favor del tratamiento conservador de la neuropatía del nervio mediano en la muñeca (síndrome del túnel del carpo) o la neuropatía cubital en el codo comprenden un inicio súbito, ningún déficit motor, pocos o ningún hallazgo sensitivo (puede haber dolor o parestesia) y ausencia de signos de pérdida axonal en la EMG. La descompresión quirúrgica se considera para las mononeuropatías crónicas que no responden al tratamiento conservador, si se define con claridad el sitio del atrapamiento. En el cuadro 193-3 se resumen las mononeuropatías más comunes.

CUADRO 193-3 Mononeuropatías

	Síntomas	Actividades desencadenantes	Exploración	Electrodiagnóstico	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
Síndrome del túnel del carpo	Entumecimiento, dolor o parestesias en los dedos de las manos	Sueño o actividad repetitiva de la mano	Pérdida sensitiva en el pulgar, índice y dedo medio Debilidad en los músculos de la eminencia tenar; incapacidad para hacer un círculo con el pulgar y el dedo índice Signo de Tinel y maniobra de Phalen	Lentificación de la conducción sensitiva y motora a través del túnel del carpo	Radiculopatía C6	Férula Tratamiento quirúrgico definitivo
Compresión del nervio cubital en el codo (UNE)	Entumecimiento o parestesias en la cara cubital de la mano	Flexión del codo durante el sueño; descanso del codo sobre el escritorio	Pérdida sensitiva en el meñique y la mitad cubital del dedo anular Debilidad de los interóseos y el aductor del pulgar; mano en garra	Lentificación focal de la velocidad de conducción del nervio a nivel del codo	Síndrome de estrecho torácico superior Radiculopatía de C8-T1	Almohadillas en el codo Evitar lesión adicional Cirugía cuando el tratamiento conservador es ineficaz
Atrapamiento del nervio cubital en la muñeca	Entumecimiento o debilidad en la distribución del nervio cubital en la mano	Actividades infrecuentes de la mano con herramientas, ciclismo	Igual que UNE pero en el examen sensitivo el dorso de la mano está ileso, y algunos músculos de la mano son afectados	Prolongación de la latencia motora distal en la mano	UNE	Evitar actividades desencadenantes

(*continúa*)

CUADRO 193-3 Mononeuropatías (*Continuación*)

	Síntomas	Actividades desencadenantes	Exploración	Electrodiagnóstico	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
Neuropatía radial en el surco espiral	Caída de la muñeca	Dormir sobre el brazo tras la embriaguez alcohólica ("parálisis del sábado por la noche")	Caída de la muñeca sin afectación de la extensión del codo (tríceps ileso); parálisis de los extensores de los dedos y el pulgar; pérdida sensitiva en la región radial de la muñeca	Temprano: bloqueo de la conducción a lo largo del surco espiral Tardíos: desnervación de los músculos radiales; SNAP radial reducidos	Lesión del cordón posterior de la médula; el deltoides también está débil Nervio interóseo posterior (PIN); caída aislada del dedo Radiculopatía de C7	Férula Recuperación espontánea siempre y cuando no haya ninguna lesión
Síndrome de estrecho torácico superior	Entumecimiento, parestesia en la parte medial del brazo, antebrazo, mano y dedos	Levantamiento de objetos pesados con la mano	La pérdida sensitiva semeja al nervio cubital y la pérdida motora semeja al nervio mediano	Ausencia de respuesta sensitiva cubital y disminución de la respuesta motora del mediano	UNE	Cirugía si hay una lesión corregible
Neuropatía femoral	Flexión lateral de la rodilla, entumecimiento o sensación de hormigueo en el muslo y en la parte medial de la pierna	Histerectomía abdominal; posición de litotomía; hematoma y diabetes	Atrofia y debilidad del cuádriceps, arreflexia rotuliana; pérdida sensitiva en la parte interna del muslo y en la parte inferior de la pierna	EMG de los músculos cuádriceps, iliopsoas y pararraquídeos, músculos aductores	Radiculopatía de L2-4 Plexopatía lumbar	Fisioterapia para fortalecer el cuádriceps y movilizar articulación de la cadera Cirugía si es necesario
Neuropatía del obturador	Debilidad de la pierna, entumecimiento del muslo	Estiramiento durante la cirugía de la cadera, fractura pélvica, parto	Debilidad de los aductores de la cadera; pérdida sensitiva en la parte superior e interna del muslo	EMG: desnervación limitada a los aductores de la cadera sin afectación del cuádriceps	Radiculopatía de L3-4 Plexopatía lumbar	Tratamiento conservador Cirugía si es necesario

Meralgia parestésica	Dolor o entumecimiento en la parte anterolateral del muslo	Posición de pie o caminar Aumento de peso reciente	Pérdida sensitiva en distribución de bolsa del pantalón	En ocasiones se puede demostrar lentificación de la respuesta sensitiva a través del ligamento inguinal	Radiculopatía de L2	Por lo general se resuelve en forma espontánea
Compresión del nervio safeno en la cabeza del peroné	Caída del pie	Por lo general un episodio de compresión aguda identificable; pérdida de peso	Dorsiflexión débil, eversión del pie Pérdida sensitiva de la parte anterolateral de la pierna y el dorso del pie	Lentificación focal de la conducción nerviosa a través de la cabeza del peroné Desnervación de los músculos tibial anterior y peroneo largo	Radiculopatía de L5	Férula podálica; retirar fuente externa de compresión
Neuropatía ciática	Pie inestable y entumecimiento en el pie	Lesión por inyección; fractura/ luxación de la cadera; presión prolongada en la cadera (paciente comatoso)	Debilidad de los isquiotibiales, en la flexión plantar y en la dorsiflexión; pérdida sensitiva en la distribución del nervio tibial y peroneo	NCS: amplitudes anormales en los nervios sural, safeno interno y tibial EMG: desnervación en la distribución del nervio ciático que respeta a los glúteos y los pararraquídeos	Radiculopatía de L5-S1 Neuropatía del safeno interno (lesión parcial del nervio ciático) Plexopatía de LS	Seguimiento conservador para las lesiones parciales del nervio ciático Férula y fisioterapia Exploración quirúrgica si es necesaria
Síndrome del túnel del tarso	Dolor y parestesias en la planta del pie pero no en el talón	Al final del día después de ponerse de pie o caminar; nocturno	Pérdida sensitiva en la planta del pie Signo de Tinel en el túnel del tarso	Reducción de la amplitud en los componentes sensitivos o motores de los nervios medialesy plantares	Polineuropatía, deformidad del pie y mala circulación	Cirugía si no se identifica alguna causa externa



Para una revisión más detallada, véase Amato AA, Barohn RJ: Neuropatía periférica, cap. 459, p. 2674; y Hauser SL, Amato AA: Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios, cap. 460, p. 2694, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

194 Miastenia grave

Es un trastorno neuromuscular autoinmunitario que produce debilidad y tendencia a la fatiga de los músculos esqueléticos; se debe a autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (AChR) en las uniones neuromusculares (NMJ).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Puede presentarse a cualquier edad. Los síntomas fluctúan durante todo el día y los desencadena el ejercicio. Distribución característica: músculos craneales (párpados, músculos extraoculares, debilidad facial, voz "nasal" o lenguaje farfullante y disfagia); en 85% de los casos se afectan los músculos de las extremidades (a menudo en la parte proximal y de una manera asimétrica). Los reflejos y la sensibilidad son normales. Puede limitarse sólo a los músculos extraoculares. Complicaciones: neumonía por broncoaspiración (músculos bulbares débiles), insuficiencia respiratoria (músculos de la pared torácica débiles), exacerbación de la miastenia a consecuencia de la administración de fármacos con efectos de bloqueo de la unión neuromuscular (quinolonas, macrólidos, aminoglucósidos, procainamida, propranolol y relajantes musculares no despolarizantes).

FISIOPATOLOGÍA

Los anticuerpos anti-AChR reducen el número de AChR disponibles en la unión neuromuscular. Los pliegues postsinápticos están aplanados o "simplificados" y esto tiene como resultado una transmisión neuromuscular ineficaz. Durante la contracción muscular repetida o sostenida, la disminución de la cantidad de acetilcolina liberada por el impulso nervioso ("agotamiento presináptico", un fenómeno normal), en combinación con la disminución de los AChR postsinápticos que es específica de la enfermedad, origina una fatiga patológica. El timo es anormal en 75% de los pacientes (65% con hiperplasia y 10% con timoma). Al mismo tiempo pueden presentarse otras enfermedades autoinmunitarias: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome de Lambert-Eaton (autoanticuerpos contra los conductos de calcio en las terminales presinápticas de nervios motores): menor liberación de acetilcolina; puede relacionarse con cáncer.
Neurastenia: debilidad y fatiga sin un trastorno orgánico subyacente.
Miastenia inducida por fármacos: la penicilamina puede causar miastenia grave; se resuelve en un lapso de semanas a meses después de suspender el fármaco.
Botulismo: la toxina inhibe la liberación presináptica de ACh; la variante más común se transmite por los alimentos.
Diplopía por una lesión tumoral intracraneal: compresión de los nervios que inervan los músculos extraoculares o lesiones del tronco encefálico que afectan a los núcleos de los nervios craneales.
Hipertiroidismo
Oftalmoplejía externa progresiva: se observa en trastornos mitocondriales raros que pueden detectarse mediante biopsia muscular.

VALORACIÓN DE LABORATORIO

- Anticuerpos contra AChR: las concentraciones no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad; 85% de todos los pacientes con miastenia grave es positivo; sólo 50% con formas oculares puras es positivo; los anticuerpos positivos confirman el diagnóstico. Se presentan anticuerpos de cinasa mioespecífica (MuSK) en 40% de los pacientes negativos para anticuerpo de AChR que tienen miastenia grave generalizada.
- Prueba con edrofonio (un anticolinesterásico de acción corta): se busca mejoría rápida y transitoria de la fuerza; pueden ocurrir resultados falsos positivos (respuesta al placebo y enfermedad

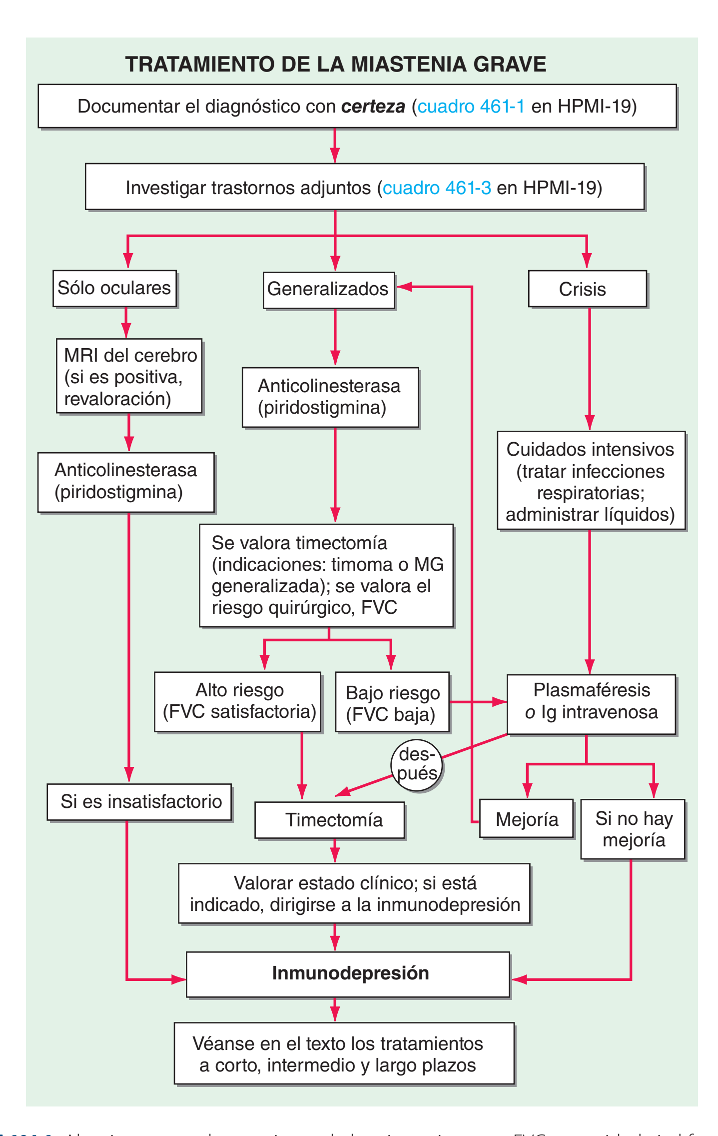


FIGURA 194-1 Algoritmo para el tratamiento de la miastenia grave. FVC, capacidad vital forzada.

de motoneurona) y falsos negativos. Debe tenerse a la mano atropina intravenosa si aparecen síntomas, como la bradicardia.

- EMG: la estimulación repetitiva de baja frecuencia (2 a 4 Hz) produce una disminución rápida de la amplitud (>10 a 15%) de las respuestas motoras evocadas.
- CT/MRI del tórax: se busca algún timoma.
- Deben considerarse estudios de tiroides y otros más (p. ej., ANA) para la enfermedad autoinmunitaria relacionada.
- Son de utilidad las determinaciones de la función respiratoria basal.

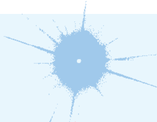
TRATAMIENTO MIASTENIA GRAVE (FIG. 194-1)

- La dosis del inhibidor de la colinesterasa piridostigmina se ajusta para ayudar al paciente en las actividades funcionales (masticación, deglución y fuerza durante el ejercicio); la dosis inicial habitual es de 30 a 60 mg tres a cuatro veces al día; los comprimidos de acción prolongada ayudan por la noche, pero tienen una absorción variable de manera que no son confiables durante el día. Los efectos secundarios muscarínicos (diarrea, cólicos abdominales, salivación y náusea) se bloquean con atropina/difenoxilato o loperamida, si es necesario.

CUADRO 194-1 Fármacos con interacciones en la miastenia grave (MG)

Fármacos que exacerban la MG
Antibióticos
Aminoglucósidos: p. ej., estreptomicina, tobramicina, kanamicina
Quinolonas: p. ej., ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina
Macrólidos: p. ej., eritromicina, azitromicina
Relajantes musculares no despolarizantes para cirugía
D-Tubocurarina (curare), pancuronio, vecuronio, atracurio
Antagonistas adrenérgicos β
Propranolol, atenolol, metoprolol
Anestésicos locales y fármacos relacionados
Procaína, lidocaína en grandes cantidades
Procainamida (para arritmias)
Toxina botulínica
La toxina botulínica exacerba la debilidad
Derivados de la quinina
Quinina, quinidina, cloroquina, mefloquina
Magnesio
Disminuye la liberación de acetilcolina
Penicilamina
Puede causar MG
Fármacos con notables interacciones en MG
Ciclosporina
Amplio espectro de interacciones farmacológicas, que puede aumentar o reducir las concentraciones de ciclosporina
Azatioprina
Evitar el alopurinol: la combinación puede provocar mielosupresión

- La plasmaféresis o la globulina inmunitaria intravenosa (IVIg, 400 mg/kg/día durante cinco días) proporciona un refuerzo temporal en los pacientes con afectación grave; se utiliza para mejorar el estado del enfermo antes de someterse a intervención quirúrgica o durante la crisis miasténica (véase más adelante).
- La timectomía mejora la probabilidad de remisión a largo plazo en pacientes adultos (casi 85% de los casos mejoran; de éstos, alrededor de 35% logran remisión sin fármacos); los beneficios suelen retrasarse en meses o años; es poco claro si existen beneficios en pacientes con enfermedad ocular pura, en niños o en individuos mayores de 55 años de edad.
- Los glucocorticoides son la parte fundamental del tratamiento de inmunosupresión crónica; se comienza con prednisona a dosis bajas (15 a 25 mg/día), se aumentan 5 mg/día cada dos a tres días hasta que se alcanza una mejoría clínica notoria o hasta una dosis de 50 a 60 mg/día. Se mantiene la dosis elevada durante uno a tres meses y luego se reduce a esquemas de días alternados. Los fármacos inmunodepresores (mofetilo de micofenolato, azatioprina, ciclosporina, tacrolimús, rituximab y algunas veces ciclofosfamida) pueden evitar la dosis de prednisona necesaria a largo plazo para controlar los síntomas.
- La crisis miasténica se define como una exacerbación de la debilidad, por lo general con insuficiencia respiratoria, suficiente para poner en riesgo la vida del paciente; el tratamiento experto en una unidad de cuidados intensivos es esencial, lo mismo que el tratamiento inmediato con IVIg o plasmaféresis para acelerar la recuperación.
- Ciertos fármacos pueden exacerbar la MG, con probable precipitación de una crisis, y deben, por tanto, evitarse (**cuadro 194-1**).



Para una revisión más detallada, véase Drachman DB, Amato AA: Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular, cap. 461, p. 2701, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

195 Enfermedades musculares

ESTUDIO DEL PACIENTE
Enfermedad muscular

Las enfermedades musculares (*miopatías*) pueden ser intermitentes o persistentes y por lo general se manifiestan en la forma de debilidad proximal y simétrica, con conservación de los reflejos y la sensibilidad. Un déficit sensitivo concomitante sugiere lesión de un nervio periférico o del sistema nervioso central, más que una miopatía; en ocasiones, los trastornos que afectan a las células del asta anterior, la unión neuromuscular o los nervios periféricos pueden semejar una miopatía. Todo trastorno que provoque debilidad muscular puede acompañarse de *fatiga*, lo cual indica una incapacidad para mantener o sostener una fuerza; esto debe distinguirse de la *astenia*, un tipo de fatiga secundario a cansancio excesivo o falta de energía. La fatiga sin datos clínicos o de laboratorio anormales casi nunca representa una verdadera miopatía.

Los trastornos musculares son casi siempre indoloros; sin embargo, pueden presentarse *mialgias* o dolores musculares. Las mialgias deben distinguirse de los *calambres musculares*, es decir, contracciones musculares involuntarias y dolorosas, que por lo regular se deben a

trastornos neurógenos. Una *contractura muscular* debida a una incapacidad para relajarse después de una contracción muscular activa se relaciona con una deficiencia de energía en los trastornos glucolíticos. La *miotonía* es una anomalía de contracción muscular prolongada que se acompaña de relajación muscular lenta.

La CK es la enzima muscular preferida para valorar la sospecha de miopatía. Por lo general se necesitan estudios electrodiagnósticos (estudios de conducción nerviosa y electromiografía, NCS-EMG) para diferenciar las miopatías de las neuropatías y los trastornos de la unión neuromuscular. En las **figuras 195-1** y **195-2** se presenta un enfoque para el diagnóstico de la debilidad muscular.

DISTROFIAS MUSCULARES

Es un grupo diverso de degeneraciones hereditarias y progresivas del tejido muscular, cada una con fenotipo y características genéticas singulares.

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Es una mutación recesiva del gen de la distrofina ligada al cromosoma X que afecta a individuos del género masculino casi de manera exclusiva. Incluye debilidad progresiva en los músculos de la cintura pélvica y escapular que comienza a los cinco años de edad; a los 12 años, la mayoría no podía caminar en la era previa al uso de glucocorticoides. Es raro que los pacientes sobrevivan después de los 25 años de edad. Los problemas concomitantes comprenden contracturas tendinosas y musculares, cifoescoliosis progresiva, alteraciones de la función pulmonar, miocardiopatía y deterioro intelectual. Se observa un crecimiento palpable y rigidez de algunos músculos. La distrofia de Becker es una variante menos grave con una evolución más lenta e inicia a una edad más avanzada (cinco a 15 años), pero con manifestaciones clínicas, de laboratorio y genéticas similares.

Los *datos de laboratorio* consisten en elevaciones masivas (20 a 100 veces lo normal) de la CK sérica, un patrón miopático en las pruebas electromiográficas y evidencia en la biopsia de grupos de fibras musculares necróticas con regeneración, fagocitosis y reemplazo adiposo del músculo. El diagnóstico se establece mediante la determinación de la deficiencia de distrofina en el tejido muscular o el análisis de la mutación en sangre periférica. Se dispone de pruebas para identificar a portadores y para el diagnóstico prenatal. La distrofina es parte de un complejo grande de glucoproteínas de la membrana muscular; la alteración de éstas debilita la membrana celular.

TRATAMIENTO DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

- El tratamiento incluye glucocorticoides [prednisona (0.75 mg/kg/día)]. Estos fármacos retrasan la evolución de la enfermedad hasta por tres años; algunos pacientes no pueden tolerar este tratamiento en virtud del aumento de peso y el mayor riesgo de fracturas.

DISTROFIAS DE LOS CINTURONES DE LAS EXTREMIDADES

Varias enfermedades con debilidad muscular proximal afectan a la musculatura de las cinturas pélvica y escapular. La edad de presentación, el ritmo de progresión, la gravedad de las manifestaciones, el tipo de herencia (autosómica dominante o recesiva) y las complicaciones relacionadas (p. ej., cardiacas y respiratorias) varían según sea el subtipo específico de la enfermedad.

DISTROFIA MIOTÓNICA

El tipo 1 es un trastorno autosómico dominante con predisposición genética. Es típico que la debilidad se manifieste en la segunda a tercera décadas de la vida y al principio afecta a los músculos de la cara, el cuello y la parte distal de las extremidades. Esto produce un aspecto facial distintivo ("cara de hacha"), el cual se caracteriza por ptosis, atrofia temporal, caída del labio inferior y hundimiento de la mandíbula. La miotonía se manifiesta como una incapacidad peculiar para relajar los músculos con rapidez después de un gran esfuerzo (p. ej., después de empuñar con fuerza), casi siempre hacia los cinco años de edad, y también por una contracción sostenida de los músculos después de la percusión (p. ej., de la lengua o la eminencia tenar).

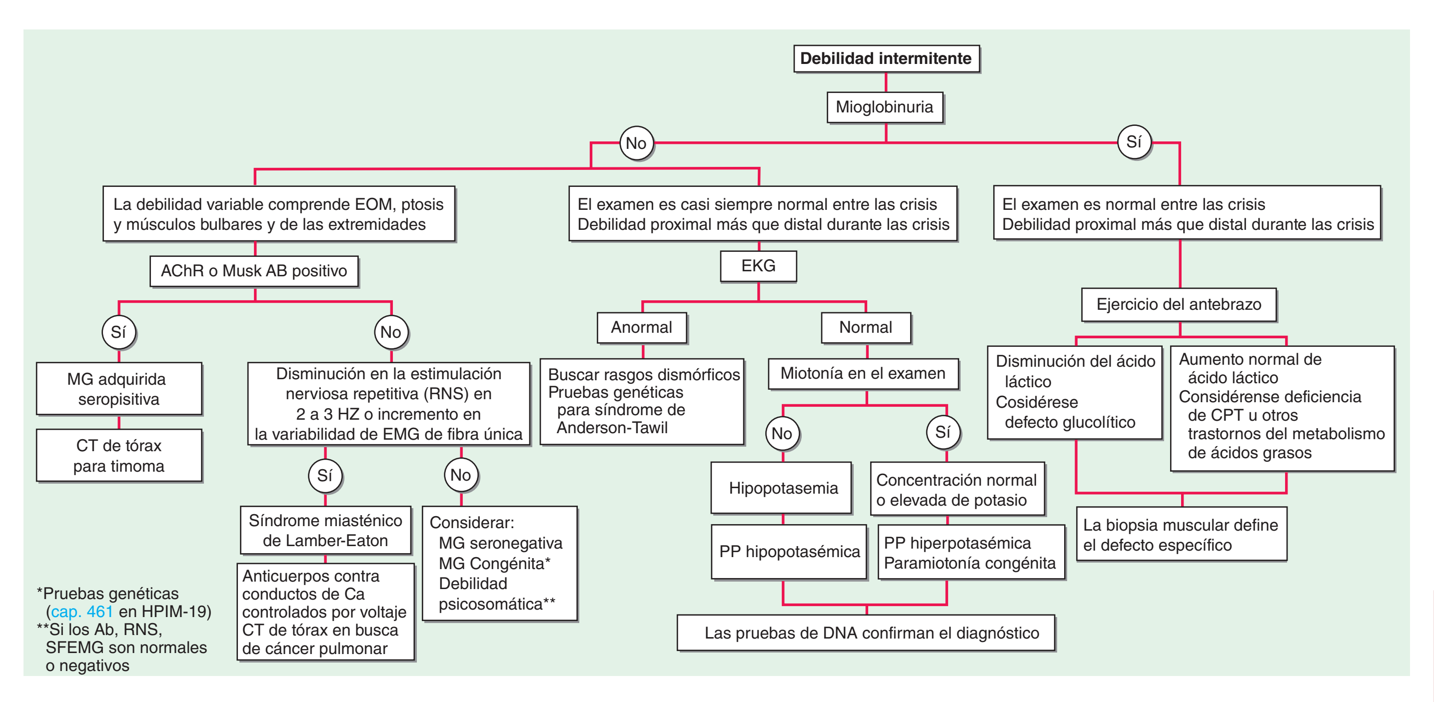


FIGURA 195-1 Valoración diagnóstica de la debilidad intermitente. AChR AB, anticuerpo contra el receptor de acetilcolina; CPT, carnitina palmitoiltransferasa; EOM, músculos extraoculares; MG, miastenia grave; PP, parálisis periódica.

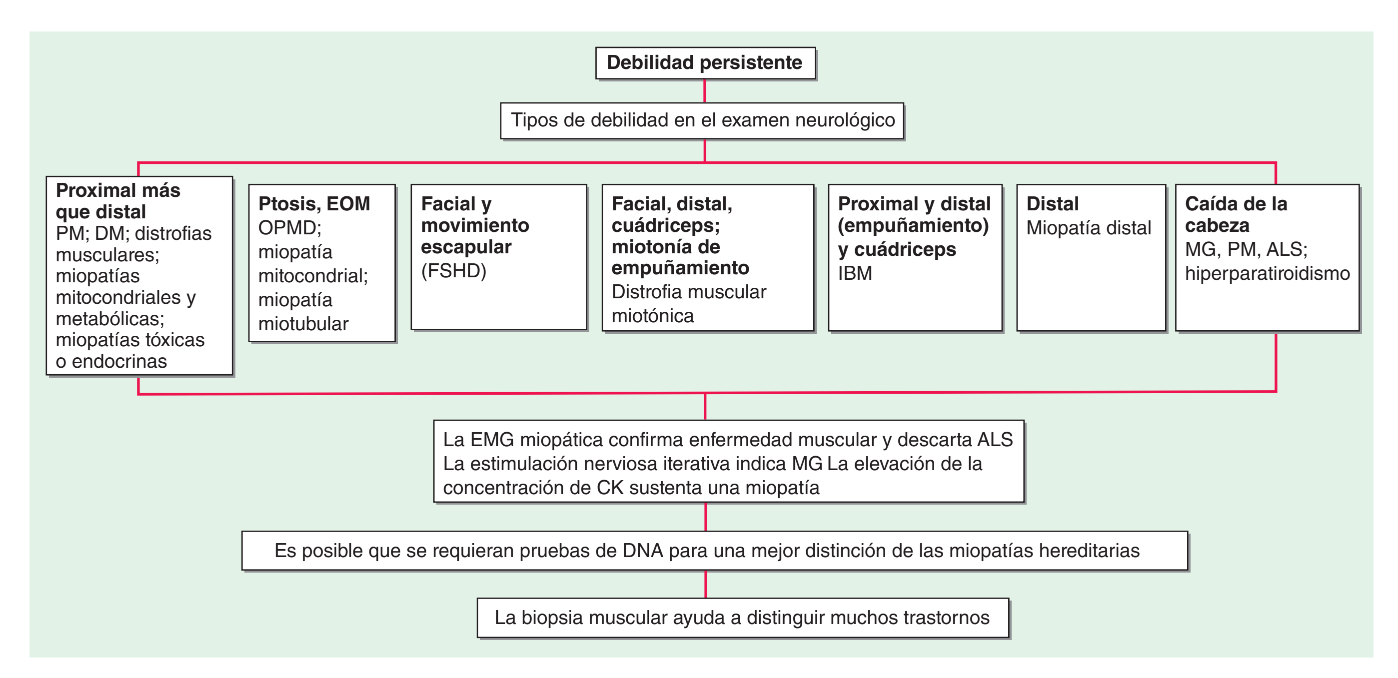


FIGURA 195-2 Valoración diagnóstica de la debilidad persistente. La exploración revela uno de siete patrones de debilidad. El patrón o debilidad combinados con las pruebas de laboratorio conducen al diagnóstico. CK, creatinina cinasa; DM, dermatomiositis; FSHD, distrofia facioescapulohumeral; IBM, miositis por cuerpos de inclusión; MG, miastenia grave; OPMD, distrofia muscular oculofaríngea; PM, polimiositis.

Manifestaciones asociadas pueden comprender calvicie frontal, cataratas subcapsulares posteriores, atrofia gonadal, problemas respiratorios y cardiacos, alteraciones endocrinas, alteraciones intelectuales e hipersomnia. Las anomalías cardiacas, como el bloqueo cardiaco completo, pueden ser letales. Se efectúa un seguimiento cuidadoso de la función respiratoria, ya que la hipoxia crónica puede causar insuficiencia cardiopulmonar.

Los *estudios de laboratorio* muestran concentraciones de creatina cinasa (CK) normales o levemente elevadas, miotonía característica y manifestaciones miopáticas en la EMG, así como un patrón típico de lesión de la fibra muscular en la biopsia, lo cual comprende atrofia selectiva de las fibras tipo I en 50% de los casos. La distrofia miotónica tipo 1 es causada por expansión inestable de la repetición del dinucleótido CTG en un gen de proteína cinasa (que recibe el nombre de *DMPK*) en el cromosoma 19q13.3. Son posibles las pruebas genéticas para la detección oportuna y el diagnóstico prenatal.

TRATAMIENTO DISTROFIA MIOTÓNICA

- La fenitoína o la mexiletina pueden ayudar a aliviar la miotonía, aunque los pacientes raras veces refieren molestia por este síntoma.
- Es posible que sea necesario insertar un marcapasos en casos de síncope o bloqueo cardiaco.
- Las férulas pueden controlar la caída del pie, estabilizar el tobillo y disminuir la frecuencia de caídas.
- No es rara la somnolencia diurna excesiva, con o sin apnea del sueño; pueden ser de utilidad los estudios del sueño, el apoyo respiratorio sin penetración corporal (BiPAP) y el tratamiento con modafinilo.

DISTROFIA FACIOESCAPULOHUMERAL (FSH)

Es un trastorno autosómico dominante, de lenta progresión, que comienza en la infancia o la vida adulta temprana. La debilidad afecta a los músculos faciales (casi siempre la manifestación inicial), el cinturón escapular y la parte proximal del brazo y puede ocasionar atrofia de bíceps, tríceps y elevación de la escápula. La debilidad facial produce imposibilidad para sonreír, silbar o cerrar por completo los ojos. La caída del pie y la debilidad de la pierna pueden causar caídas y dificultad progresiva con la ambulación.

Los *estudios de laboratorio* revelan valores normales o levemente elevados de CK y por lo regular se presentan características miopáticas en la EMG y la biopsia muscular. La FSD tipo I es causada por deleción en el cromosoma 4q35 que ocasiona la expresión del gen *DUX4*. Se dispone de pruebas genéticas para la detección de portador y el diagnóstico prenatal.

TRATAMIENTO DISTROFIA FACIOESCAPULOHUMERAL

- Las férulas para el tobillo y el pie son de utilidad para tratar la caída del pie.
- Los procedimientos de estabilización escapular ayudan a la elevación de la escápula, pero tal vez no mejoren la función.

DISTROFIA OCULOFARÍNGEA

Inicia en el cuarto a sexto decenios de vida con ptosis, limitación de los movimientos extraoculares y debilidad facial y cricofaríngea. Es uno de los diversos trastornos caracterizados por oftalmoplejía externa progresiva. La disfagia puede ser letal. La mayoría de los pacientes es de origen francocanadiense o hispanoamericano. La causa es la mutación en una proteína fijadora de poli-RNA.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Es el grupo más frecuente de trastornos del músculo esquelético adquiridos y potencialmente tratables. Existen tres formas principales: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis por

cuerpos de inclusión (IBM). Por lo general se presenta como una debilidad muscular progresiva y simétrica; los músculos extraoculares no se ven afectados, pero son comunes la debilidad faríngea (disfagia) y la caída de la cabeza por la debilidad de los músculos del cuello. Los músculos respiratorios pueden afectarse en los casos avanzados. La miositis por cuerpos de inclusión se distingue por la afectación inicial del cuádriceps (lo que propicia caídas) y los músculos distales; la IBM puede tener una distribución asimétrica. Evoluciona en el transcurso de algunas semanas o meses en la PM y la DM, pero es común que ocurra en el lapso de algunos años en la IBM. La afectación cutánea en la DM puede consistir en un exantema en forma de heliotropo (pigmentación azul púrpura) en los párpados superiores con edema, un exantema rojo plano en la cara y la parte superior del tronco o eritema sobre los nudillos (*signo de Gottron).* Diversos tipos de cáncer se relacionan con la DM. En el **cuadro 195-1** se resumen las características de cada trastorno.

CUADRO 195-1 Manifestaciones relacionadas con las miopatías inflamatorias

Característica	Polimiositis	Dermatomiositis	Miositis por cuerpos de inclusión
Edad de inicio	>18 años	Vida adulta e infancia	>50 años
Componente familiar	No	No	Sí, en algunos casos raros
Manifestaciones extramusculares	Sí	Sí	Sí
Trastornos relacionados			
Enfermedades del tejido conjuntivo	Sí[a]	Esclerodermia y enfermedades mixtas del tejido conjuntivo (síndromes de superposición)	Sí, hasta en 20% de los casos[a]
Enfermedades autoinmunitarias multiorgánicas[b]	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Cáncer	No	Sí, hasta en 15% de los casos	No
Virus	Sí[c]	No demostrados	Sí[c]
Fármacos[d]	Sí	Sí, raras veces	No
Parásitos y bacterias[e]	Sí	No	No

[a] Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis multiorgánica, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo.
[b] Enfermedad de Crohn, vasculitis, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, enfermedad celiaca del adulto, enfermedad crónica de injerto contra hospedador, lupus discoide, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, miastenia grave, acné fulminante, dermatitis herpetiforme, psoriasis, enfermedad de Hashimoto, enfermedades granulomatosas, agammaglobulinemia, gammapatía monoclonal, síndrome hipereosinofílico, borreliosis de Lyme, enfermedad de Kawasaki, trombocitopenia autoinmunitaria, púrpura hipergammaglobulinémica, deficiencia hereditaria de complemento y deficiencia de IgA.
[c] VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y HTLV-I (virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo I).
[d] Los fármacos comprenden penicilamina (dermatomiositis y polimiositis), zidovudina (polimiositis), estatinas (miositis necrosante, tóxica o autoinmunitaria) y triptófano contaminado (enfermedad similar a dermatomiositis). Otros fármacos miotóxicos pueden ocasionar miopatía pero no una miopatía inflamatoria (véanse detalles en el texto).
[e] Parásitos (protozoarios, cestodos y nematodos), miositis tropical y bacteriana (piomiositis).

TRATAMIENTO MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

A menudo es eficaz para la PM y la DM, pero no para la IBM.

- Paso 1: glucocorticoides (prednisona, 1 mg/kg/día durante tres a cuatro semanas, con reducción muy gradual posterior)
- Paso 2: alrededor de 75% de los pacientes necesita tratamiento adicional con otros inmunodepresores. Por lo regular se administran azatioprina (hasta 3 mg/kg/día), micofenolato mofetilo (hasta 2.5 a 3 g/día en dos dosis divididas) o metotrexato (7.5 mg/semana, con aumento gradual a 25 mg/semana)
- Paso 3: inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg fraccionados en dos a cinco días)
- Paso 4: una prueba de tratamiento con uno de los siguientes fármacos: rituximab, ciclosporina, ciclofosfamida o tacrolimús.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO MUSCULAR

Existen dos principales fuentes de energía para el músculo estriado: ácidos grasos y glucosa. Las anomalías en la utilización de la glucosa o de los lípidos pueden asociarse con presentaciones clínicas diferentes que varían desde síndromes dolorosos agudos, con rabdomiólisis y mioglobinuria a debilidad muscular crónica, progresiva que simula la distrofia muscular. El diagnóstico suele requerir estudios bioquímicos y enzimáticos del músculo biopsiado.

La debilidad muscular progresiva que comienza casi siempre en la tercera o cuarta décadas de la vida puede deberse a la forma adulta de la *deficiencia de maltasa ácida (enfermedad de Pompe)*. La insuficiencia respiratoria suele ser la manifestación inicial; el tratamiento con restitución de enzimas puede tener alguna utilidad. La debilidad progresiva que comienza después de la pubertad se presenta con la *deficiencia de la enzima desramificante*. Los *defectos glucolíticos*, que incluyen *deficiencia de la miofosforilasa* (enfermedad de McArdle) o la *deficiencia de fosfofructocinasa* aparecen en la forma de intolerancia al ejercicio con mialgias. Los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos se desarrollan con un cuadro clínico similar. En los adultos, la causa más frecuente es la *deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa*. Son comunes los calambres provocados por el ejercicio y la mioglobinuria; la fuerza es normal entre los ataques. Son de incierta utilidad los métodos alimentarios (comidas frecuentes y una alimentación baja en grasas y rica en carbohidratos o una dieta rica en triglicéridos de cadena media).

MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Referidas con más precisión como *citopatías mitocondriales* en virtud de que a menudo se afectan múltiples tejidos, estos trastornos se deben a defectos en el DNA mitocondrial. Los cuadros clínicos son muy variables: los síntomas musculares pueden comprender debilidad, oftalmoparesia, dolor, rigidez, o incluso pueden no presentarse; la edad de inicio es variable, desde la infancia hasta la vida adulta; los cuadros clínicos relacionados comprenden ataxia, encefalopatía, convulsiones, episodios semejantes a apoplejía y vómitos recurrentes. Existen tres grupos: oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO), síndromes del músculo estriado y del sistema nervioso central y síndromes de miopatía pura similares a la distrofia muscular. El dato característico en la biopsia muscular son las "fibras rojas rasgadas", que son fibras musculares con acumulación de mitocondrias anormales. Las familias afectadas a menudo tienen un patrón de herencia materno, porque los genes de las mitocondrias se heredan casi exclusivamente a partir del ovocito.

PARÁLISIS PERIÓDICAS

La excitabilidad de la membrana muscular está afectada en un grupo de trastornos que se conocen como *canalopatías*. Inician casi siempre en la infancia o la adolescencia. Es frecuente que los episodios ocurran después del reposo o el sueño, a menudo tras el ejercicio en las primeras fases. Es posible que se deban a trastornos genéticos del calcio [parálisis periódica hipopotasémica (hipoKPP)], el sodio (parálisis periódica hiperpotasémica), el cloruro o los conductos del potasio.

- Las crisis de hipoKPP se tratan con cloruro de potasio (las más de las veces por vía oral) y la profilaxia con acetazolamida (125 a 1 000 mg/día en dosis fraccionada) suele ser eficaz en la hipoKPP tipo 1.
- Las crisis de parálisis periódica tirotóxica (por lo general en varones asiáticos) se asemejan a las de la hipoKPP; las crisis se eliminan con el tratamiento del trastorno tiroideo subyacente.

MIOPATÍAS ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

Las alteraciones de la función tiroidea pueden ocasionar una amplia gama de trastornos musculares. El hipotiroidismo se manifiesta por calambres musculares, dolor y rigidez y se presenta debilidad en los músculos proximales en un tercio de los enfermos; la fase de relajación de los reflejos miotácticos está prolongada de manera característica y las concentraciones séricas de CK suelen estar elevadas (hasta 10 veces respecto del valor normal).

CUADRO 195-2 Miopatías provocadas por fármacos

Fármacos	Reacción tóxica principal
Fármacos reductores de lípidos en sangre Derivados del ácido fíbrico Inhibidores de la HMG-CoA reductasa Niacina (ácido nicotínico)	Los fármacos que pertenecen a las tres clases principales de fármacos hipolipemiantes pueden producir una gama de efectos tóxicos; elevación asintomática de la creatina cinasa sérica, mialgias, dolor provocado por el ejercicio, rabdomiólisis y mioglobinuria.
Glucocorticoides	El tratamiento agudo con glucocorticoides en dosis altas puede causar miopatía cuadripléjica aguda. Estas dosis elevadas de corticoesteroides se combinan a menudo con antagonistas neuromusculares no despolarizantes, pero la debilidad puede ocurrir sin su administración. El empleo crónico de corticoesteroides produce una debilidad de predominio proximal.
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes	Es posible una miopatía cuadripléjica aguda, con o sin glucocorticoides concomitantes.
Zidovudina	Miopatía mitocondrial con fibras rojas rasgadas.
Drogas Alcohol Anfetaminas Cocaína Heroína Fenciclidina Meperidina	Todos los fármacos de este grupo pueden producir degradación muscular difusa, rabdomiólisis y mioglobinuria. Las inyecciones locales ocasionan necrosis muscular, induración de la piel y contracturas de la extremidad.
Miopatía tóxica autoinmunitaria D-Penicilamina	El empleo de este fármaco puede ocasionar polimiositis y miastenia grave.
Fármacos catiónicos anfofílicos Amiodarona Cloroquina Hidroxicloroquina	Todos los fármacos anfofílicos pueden producir debilidad proximal indolora que se acompaña de vacuolas autofágicas en la biopsia muscular.
Fármacos antimicrotubulares Colquicina	Este fármaco produce debilidad proximal indolora, sobre todo en el contexto de una insuficiencia renal. La biopsia muscular muestra vacuolas autofágicas.

El hipertiroidismo puede causar debilidad y atrofia de músculos proximales; algunas veces resultan afectados los músculos bulbares, respiratorios e incluso esofágicos, lo que produce disfagia, disfonía y broncoaspiración. Otros trastornos neuromusculares que se relacionan con el hipertiroidismo son hipoKPP, miastenia grave y una miopatía ocular progresiva vinculada con proptosis (*oftalmopatía de Graves*).

Los trastornos paratiroideos, suprarrenales e hipofisarios, lo mismo que la diabetes mellitus, también pueden provocar miopatía. Las deficiencias de vitaminas D y E son causas adicionales de debilidad muscular.

MIOPATÍAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

Los fármacos (incluidos glucocorticoides y fármacos hipolipemiantes) y toxinas (p. ej., alcohol) se relacionan a menudo con miopatías (**cuadro 195-2**). La mayor parte de los casos, la debilidad es asimétrica y afecta los músculos del cinturón escapular; también pueden presentarse mialgias y calambres. A menudo se encuentra elevación de CK. El diagnóstico depende de la resolución de los signos y los síntomas cuando se retira el agente nocivo.



Para una revisión más detallada, véase Amato AA, Brown RH Jr.: Distrofias musculares y otras enfermedades musculares, cap. 462e, Dalakas MC: Polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión, cap. 388, p. 2194, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

196 Trastornos psiquiátricos

Los trastornos mentales se observan a menudo en la práctica médica y se manifiestan en la forma de una anomalía primaria o una concomitante. La prevalencia de los trastornos mentales o por toxicomanía en Estados Unidos se aproxima a 30%, pero sólo un tercio de estos individuos recibe tratamiento en la actualidad.

Algunos trastornos del estado de ánimo, del pensamiento y la conducta se deben a un diagnóstico psiquiátrico primario o a un trastorno de la personalidad o son consecutivos a alteraciones metabólicas, efectos tóxicos de fármacos, lesiones cerebrales focalizadas, trastornos convulsivos o una enfermedad neurológica degenerativa. Todo paciente con síntomas psiquiátricos recientes debe valorarse para identificar toxicomanías, enfermedades o trastornos neurológicos subyacentes. En el capítulo 197 se describen los fármacos utilizados en psiquiatría.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS PRINCIPALES (DIAGNÓSTICOS DEL EJE I)

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO (TRASTORNOS AFECTIVOS PRINCIPALES)

Los trastornos del estado de ánimo se caracterizan por una alteración en la regulación del estado de ánimo, la conducta y el afecto; se subdividen en: 1) trastornos depresivos, 2) trastornos bipolares (depresión más episodios maniacos o hipomaniacos) y 3) depresión relacionada con enfermedades o alcoholismo y toxicomanía (caps. 199 y 200).

Depresión mayor

Manifestaciones clínicas Afecta a 15% de la población general en algún momento de la vida; 6 a 8% de todos los pacientes ambulatorios en los consultorios de atención primaria cumple los criterios diagnósticos. El diagnóstico se establece cuando han existido cinco (o más) de los siguientes síntomas durante dos semanas (por lo menos uno de los síntomas debe ser el número 1 o el 2 que se enuncian a continuación):

1. Depresión del estado de ánimo
2. Pérdida del interés o el placer
3. Cambio en el apetito o el peso
4. Insomnio o hipersomnia
5. Fatiga o pérdida de energía
6. Agitación o retraso psicomotores
7. Sentimientos de inutilidad o culpa inadecuada
8. Menor capacidad para concentrarse y tomar decisiones
9. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio

Un pequeño número de individuos con depresión mayor tiene síntomas psicóticos (alucinaciones e ideas delirantes) con su estado de ánimo deprimido. Los sucesos negativos de la vida pueden desencadenar depresión, pero hay factores genéticos que influyen en la sensibilidad a estos acontecimientos.

El primer episodio depresivo suele iniciarse al comienzo de la edad adulta, aunque la depresión mayor puede presentarse a cualquier edad. Los episodios no tratados se resuelven por lo general en forma espontánea en el curso de algunos meses a un año. Sin embargo, un número considerable de pacientes padece depresión crónica que no remite o tiene una respuesta parcial al tratamiento. La mitad de todos los sujetos que experimentan un primer episodio depresivo tiene una evolución recurrente. Los episodios no tratados o tratados de manera parcial colocan al sujeto en riesgo de pa-

decer trastornos del estado de ánimo en el futuro. En un mismo individuo, la naturaleza de los episodios puede ser similar en el transcurso del tiempo. A menudo se observan antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo y tienden a predecir una evolución recurrente. La depresión mayor también puede ser el cuadro inicial de un trastorno bipolar (enfermedad maniacodepresiva).

Suicidio Entre 4 y 5% de todos los individuos deprimidos se suicida y la mayoría habrá solicitado ayuda de un médico en el mes anterior a su deceso. Los médicos siempre deben investigar acerca de ideación suicida al valorar a un paciente con depresión.

Depresión con enfermedad médica Casi cualquier clase de fármaco puede desencadenar o agravar una depresión. Los antihipertensivos, los anticolesterolémicos y los antiarrítmicos son detonantes comunes de síntomas depresivos. Entre los fármacos antihipertensivos, los bloqueadores adrenérgicos β y en menor grado los antagonistas de los conductos del calcio, tienen más probabilidades de ocasionar una depresión del estado de ánimo. La depresión yatrógena también debe considerarse en los individuos que reciben glucocorticoides, antimicrobianos, analgésicos generales, antiparkinsonianos o anticonvulsivos.

Entre 20 y 30% de los pacientes con cardiopatías manifiesta un trastorno depresivo. Los antidepresivos tricíclicos (TCA) están contraindicados en sujetos con bloqueo de rama del haz de His y la taquicardia provocada por los TCA constituye un problema adicional en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) no desencadenan al parecer cambios electrocardiográficos ni efectos cardiacos adversos y, por tanto, son fármacos de primera opción adecuados en los individuos con riesgo de padecer complicaciones relacionadas con los TCA. No obstante, los SSRI pueden interferir con el metabolismo hepático de los anticoagulantes e intensificar el efecto anticoagulante.

En el *cáncer*, la prevalencia de la depresión es de 25%, pero se presenta en 40 a 50% de los pacientes con cáncer del páncreas o la bucofaringe. La caquexia extrema por cáncer puede malinterpretarse como depresión. Los antidepresivos en los sujetos con cáncer mejoran la calidad de vida, lo mismo que el estado de ánimo.

La *diabetes mellitus* constituye otro factor que debe considerarse; la gravedad del estado de ánimo guarda relación con las cifras de hiperglucemia y las complicaciones diabéticas. Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI) pueden precipitar hipoglucemia y aumento de peso. Los TCA pueden originar hiperglucemia y avidez por carbohidratos. Los SSRI, al igual que los MAOI, disminuyen la glucosa plasmática en ayuno, pero son más fáciles de utilizar y también mejoran el cumplimento del régimen alimentario y la farmacoterapia.

La depresión puede presentarse en caso de *hipotiroidismo* o *hipertiroidismo*, *trastornos neurológicos*, en personas seropositivas para *VIH* e individuos con *hepatitis C crónica* (la depresión se agrava tras el tratamiento con interferón). Algunos trastornos crónicos de origen incierto, como el *síndrome de fatiga crónica* y *la fibromialgia*, se vinculan en alto grado con la depresión.

TRATAMIENTO DEPRESIÓN MAYOR

- Los pacientes con ideas suicidas necesitan tratamiento por un psiquiatra y algunas veces es necesaria su hospitalización.
- La mayoría de los demás pacientes con una depresión mayor unipolar no complicada (una depresión mayor que no es parte de un trastorno cíclico del estado de ánimo, como un trastorno bipolar) puede atenderse de manera satisfactoria por un médico no psiquiatra.
- Las intervenciones enérgicas y el tratamiento satisfactorio disminuyen al parecer el riesgo de recaídas futuras.
- Los pacientes que no responden bien al tratamiento estándar deben remitirse a un psiquiatra.
- Los fármacos antidepresivos constituyen la base del tratamiento, aunque el tratamiento combinado con psicoterapia mejora el pronóstico. Los síntomas se mitigan después de seis a ocho semanas con una dosis terapéutica en 60 a 70% de los pacientes.
- En la figura 196-1 se muestra una directriz para el tratamiento médico de la depresión.
- Una vez que se logra la remisión, es necesario continuar con los antidepresivos durante seis a nueve meses. Se debe vigilar con cuidado a los pacientes después de concluir el tratamiento ya que son comunes las recaídas.

ALGORITMO DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Determinar si hay un antecedente de buena respuesta a un fármaco en el paciente o en un familiar de primer grado; si lo hay, considerar el tratamiento con este fármaco si es consistente con las consideraciones de la etapa 2.

↓

Se valoran las características del paciente y se determina cuál es el fármaco adecuado; considerar estado de salud, efectos secundarios, comodidad, costos, preferencia del paciente, riesgo de interacción medicamentosa, potencial de suicidio y antecedente de cumplimiento de la farmacoterapia.

↓

Se comienza un nuevo fármaco con un tercio a un medio de la dosis elegida como objetivo si el fármaco es un TCA, bupropión, venlafaxina, o mirtazapina, o con una dosis completa según se tolere si el fármaco es un SSRI.

↓

Si surgen efectos secundarios problemáticos, se valora la posibilidad de tolerancia; se considera la disminución temporal de la dosis o tratamiento complementario.

↓

Si continúan los efectos secundarios inaceptables, se disminuye de manera gradual el fármaco en el transcurso de una semana y se inicia una nueva prueba de tratamiento; se consideran las posibles interacciones medicamentosas del fármaco que se elija.

↓

Se valora la respuesta después de seis semanas con la dosis elegida como objetivo; si la respuesta es inadecuada, se aumenta la dosis en forma escalonada según se tolere.

↓

Si la respuesta es inadecuada después de la dosis máxima, se considera reducir de manera gradual y cambiar a un nuevo fármaco en contraposición al tratamiento complementario; si el fármaco es un TCA, se obtiene la concentración plasmática que sirva de guía para el posterior tratamiento.

FIGURA 196-1 Directrices para el tratamiento médico del trastorno depresivo mayor. SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico.

- Cuando hay dos o más episodios depresivos debe considerarse un tratamiento de mantenimiento indefinido.
- El tratamiento electroconvulsivo se reserva en general para la depresión que no responde a la farmacoterapia o para los pacientes en quienes el empleo de antidepresivos tiene contraindicaciones médicas.
- La estimulación magnética transcraneal (TMS) está aprobada para el tratamiento de la depresión resistente.
- Asimismo, se ha aprobado la estimulación del nervio vago (VNS) para la depresión resistente al tratamiento, pero su grado de eficacia es motivo de controversia.

Trastorno bipolar (enfermedad maniacodepresiva)

Manifestaciones clínicas Es un trastorno cíclico del estado de ánimo en el cual los episodios de depresión mayor se alternan con episodios de manía o hipomanía; 1.5% de la población resulta afectada. La mayoría de los pacientes sufre un primer episodio maniaco en la adolescencia o al comienzo de la edad adulta. El tratamiento antidepresivo puede provocar un episodio maniaco; los individuos con un episodio depresivo mayor y un antecedente de "exaltaciones" (manía o

hipomanía, que pueden ser placenteras/eufóricas o de irritabilidad/impulsividad) o un antecedente familiar de trastorno bipolar, o ambas cosas, no deben tratarse con antidepresivos, sino que deben remitirse de inmediato a un psiquiatra.

En el caso de la manía son características una exaltación o expansión del estado de ánimo, irritabilidad, estallidos de ira e impulsividad. Los síntomas específicos comprenden: 1) verborrea inusual; 2) profusión de ideas y pensamientos precipitados e inconexos; 3) autoestima magnificada que puede convertirse en delirante; 4) disminución de la necesidad de dormir (a menudo la primera manifestación de un episodio maniaco incipiente); 5) incremento de la actividad dirigida a objetivos o agitación psicomotora; 6) distracción; 7) participación excesiva en actividades riesgosas (gastos extraordinarios, indiscreciones sexuales). Los pacientes con manía confirmada pueden volverse psicóticos. La hipomanía se caracteriza por síntomas maniacos atenuados y muchas veces se subdiagnostica, lo mismo que los "episodios mixtos", en los que los síntomas depresivos y maniacos o hipomaniacos se presentan en forma simultánea.

Si no se trata, un episodio maniaco o depresivo suele durar varias semanas, pero puede persistir hasta ocho a 12 meses. Las variantes del trastorno bipolar comprenden ciclos rápidos y ultrarrápidos (episodios maniacos y depresivos que tienen lugar en ciclos de semanas, días u horas). En muchos pacientes, sobre todo mujeres, los antidepresivos desencadenan ciclos rápidos y agravan la evolución de la enfermedad. El trastorno bipolar tiene un importante componente genético; la tasa de concordancia de gemelos monocigóticos se acerca a 80%.

TRATAMIENTO TRASTORNO BIPOLAR

- El trastorno bipolar es una enfermedad grave crónica que exige vigilancia de por vida por parte de un psiquiatra.
- Los pacientes con manía aguda necesitan a menudo hospitalización para reducir la estimulación ambiental y protegerse a sí mismos y a los demás de las consecuencias de su conducta temeraria.
- El carácter recurrente del trastorno bipolar exige un tratamiento de mantenimiento.
- Los estabilizadores del estado de ánimo (litio, ácido valproico, antipsicóticos de segunda generación, carbamazepina y lamotrigina) son eficaces para la resolución de los episodios agudos y la prevención de los episodios futuros.

ESQUIZOFRENIA Y OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS

Esquizofrenia

Manifestaciones clínicas Se caracteriza por perturbaciones del lenguaje, la percepción, el pensamiento, la actividad social, el afecto y la voluntad. Se presenta en 0.85% de la población en todo el mundo; la prevalencia de por vida es de 1 a 1.5%. Los pacientes sufren por lo general el problema en las últimas etapas de la adolescencia, con frecuencia después de una evolución premórbida insidiosa de dificultades psicosociales sutiles. Las manifestaciones psicóticas centrales persisten durante seis meses o más y comprenden síntomas positivos (como desorganización conceptual, ideas delirantes o alucinaciones) y síntomas negativos (disfuncionalidad, anhedonia, disminución de la expresión de las emociones, alteraciones de la concentración y disminución de la participación social). Los síntomas negativos predominan en una tercera parte de los casos y se vinculan con un mal pronóstico a largo plazo y una respuesta deficiente al tratamiento.

El pronóstico depende no de la gravedad de los síntomas sino de la respuesta al fármaco antipsicótico. En ocasiones se presenta una remisión permanente sin recidiva. Alrededor de 10% de los pacientes esquizofrénicos comete suicidio. Es común la presentación concomitante de toxicomanía.

TRATAMIENTO ESQUIZOFRENIA

- Es necesaria la hospitalización en los individuos con psicosis aguda que pueden representar un peligro para sí mismos o para los demás.
- Los antipsicóticos estándar son eficaces contra alucinaciones, ideas delirantes y el trastorno del pensamiento.

- Los nuevos antipsicóticos (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprazidona, aripiprazol, paliperidona, iloperidona, asenapina, lurasidona y clozapina) son de utilidad en quienes no responden a los neurolépticos convencionales y también son más útiles para tratar los síntomas negativos y cognitivos.
- La farmacoterapia por sí sola es insuficiente y es indispensable orientar a las familias, así como aprovechar los recursos sociales pertinentes para mantener la estabilidad y optimizar los resultados.

TRASTORNOS POR ANSIEDAD

Se distinguen por ansiedad grave y persistente o un sentido de pavor o presagio. Es el grupo más prevalente de enfermedades psiquiátricas que se presenta en la población y ocurre en 15 a 20% de los pacientes clínicos médicos.

Trastorno de pánico

Ocurre en 1 a 3% de la población; en ocasiones hay una agregación familiar. Se inicia en las últimas etapas de la adolescencia o al comienzo de la edad adulta. La primera vez el paciente casi siempre acude a un médico no psiquiatra, a menudo en el servicio de urgencias, como un posible infarto del miocardio o un problema respiratorio grave. El trastorno suele pasar inadvertido en un principio o se diagnostica en forma errónea. Tres cuartas partes de los pacientes con trastorno de pánico también cumplen los criterios de una depresión mayor en algún momento.

Manifestaciones clínicas Se caracteriza por crisis de pánico, que son paroxismos súbitos, inesperados y agobiantes de terror y temor, con múltiples síntomas somáticos relacionados. Por lo general, las crisis alcanzan un máximo en los primeros 10 min y luego se resuelven con lentitud de manera espontánea; se presentan de una manera inesperada. Los criterios diagnósticos para el trastorno de pánico comprenden crisis de pánico recurrentes y por lo menos un mes de inquietud o preocupación por las crisis o un cambio en la conducta relacionado con ellos. Las crisis de pánico deben acompañarse por palpitaciones, sudación, temblores, disnea, asfixia, dolor torácico, mareo y temor de una catástrofe o muerte inminentes.

Cuando el trastorno pasa inadvertido y no se trata, los pacientes experimentan a menudo una morbilidad significativa: pueden tener miedo de salir de su casa y sufren una ansiedad anticipatoria, agorafobia y otras fobias difusas; muchos recurren a la automedicación con alcohol o benzodiazepinas.

El trastorno de pánico debe distinguirse de los trastornos cardiovasculares y respiratorios. Los padecimientos que pueden simular o agravar las crisis de pánico son hipertiroidismo, feocromocitoma, hipoglucemia, ingestión de fármacos (anfetaminas, cocaína, cafeína y descongestivos nasales simpaticomiméticos) y privación de drogas (alcohol, barbitúricos, opiáceos y tranquilizantes menores).

TRATAMIENTO TRASTORNO DE PÁNICO

- La parte fundamental de la farmacoterapia son los antidepresivos.
- Los SSRI son de utilidad en la mayoría de los pacientes con trastorno de pánico y no tienen los efectos adversos de los TCA.
- Las benzodiazepinas pueden administrarse a corto plazo mientras se espera que surtan efecto los antidepresivos.
- La intervención psicoterapéutica temprana y la orientación dirigida al control de los síntomas mejoran la eficacia de la farmacoterapia.
- Puede ser eficaz la psicoterapia (identificación e interrupción de las crisis de pánico por medio de técnicas de relajación y respiración).

Trastorno de ansiedad generalizada

Se caracteriza por una ansiedad persistente y crónica; ocurre en 5 a 6% de la población.

Manifestaciones clínicas Los pacientes experimentan una preocupación persistente, excesiva o irreal vinculada con tensión muscular, alteraciones en la concentración, activación autónoma, sensación de "tener los nervios de punta" o inquietud e insomnio. Los enfermos se preocupan en exceso por cuestiones menores, lo cual tiene el efecto de perturbar su vida; a diferencia del trastorno de pánico, las manifestaciones de disnea, palpitaciones y taquicardia son relativamente raras. Muchas veces se observa depresión secundaria, lo mismo que fobia social y toxicomanía concomitante.

TRATAMIENTO TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

- Una combinación de intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas es muy eficaz; pocas veces se logra el alivio completo de los síntomas.
- Las benzodiazepinas constituyen los fármacos de elección iniciales cuando la ansiedad generalizada es grave y tan aguda que justifica la farmacoterapia; los médicos deben estar atentos a la dependencia psicológica y física de las benzodiazepinas.
- Un subgrupo de pacientes responde a la buspirona, un ansiolítico no benzodiazepínico.
- Algunos SSRI también son efectivos en dosis comparables a las eficaces en la depresión mayor.
- Los anticonvulsivos con propiedades gabaérgicas (gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina, pregabalina y divalproex) también pueden ser eficaces contra la ansiedad.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Es un trastorno grave que se presenta en 2 a 3% de la población y que se caracteriza por obsesiones recurrentes (pensamientos de intrusión persistentes) y compulsiones (conductas iterativas) que alteran las actividades cotidianas. Los pacientes se avergüenzan a menudo de sus síntomas; los médicos deben hacer preguntas específicas para detectar este trastorno; entre ellas, se inquirirá sobre pensamientos y conductas recurrentes.

Manifestaciones clínicas Los pensamientos obsesivos y comportamientos compulsivos comunes incluyen temor a los gérmenes o contaminación, lavado de las manos, conductas de cálculo, así como la verificación y realización repetida de acciones como el cierre de una puerta.

El inicio aparece casi siempre en adultos jóvenes (no es raro que comience en la infancia); es más frecuente en varones y niños primogénitos. Son comunes los trastornos concomitantes, de los cuales el más frecuente es la depresión, otros trastornos de ansiedad, trastornos de la alimentación y tics. La evolución del trastorno obsesivo-compulsivo suele ser episódica con periodos de remisión incompleta; algunos casos pueden mostrar un deterioro constante del funcionamiento psicosocial.

TRATAMIENTO TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

- La clomipramina y los SSRI (fluoxetina y fluvoxamina) son eficaces, pero sólo 50 a 60% de los pacientes muestra mejoría adecuada con la farmacoterapia sola.
- Una combinación de farmacoterapia y psicoterapia es muy eficaz en la mayor parte de los casos.

Trastorno por estrés postraumático

Se presenta en un subgrupo de individuos expuestos a un traumatismo grave que pone en peligro la vida. Si la reacción ocurre poco después del suceso, se denomina *trastorno por estrés agudo*, pero si la reacción se retrasa y está sujeta a recurrencia, se diagnostica trastorno por estrés postraumático (PTSD). Los factores predisponentes comprenden un antecedente psiquiátrico y características de personalidad, como extroversión y un alto grado de neurosis.

Manifestaciones clínicas Los individuos experimentan síntomas concomitantes de desapego y pérdida de la reactividad emocional. El paciente puede sentirse despersonalizado y no poder recordar sucesos específicos del traumatismo, aunque lo experimenta de nueva cuenta a través de intrusiones en el pensamiento, sueños o reviviscencias. Las toxicomanías concomitantes y otros trastornos del estado de ánimo y por ansiedad son comunes. Este trastorno es en extremo debilitante; la mayoría de los pacientes necesita remitirse a un psiquiatra para recibir atención continua.

TRATAMIENTO TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

- Los SSRI, venlafaxina y topiramato tienen cierta eficacia.
- El propanolol y los opioides como morfina, administrados durante periodos de estrés agudo, pueden prevenir el desarrollo de PTSD.
- El tratamiento auxiliar con naltrexona puede ser eficaz cuando existe alcoholismo concomitante.
- La trazodona suele utilizarse por las noches para resolver el insomnio.
- Las medidas psicoterapéuticas ayudan al paciente a superar las conductas de evitación y dominar el temor a la recurrencia del traumatismo.

Trastornos fóbicos

Manifestaciones clínicas Temores irracionales y recurrentes a objetos, actividades o situaciones específicos, con una conducta subsiguiente que consiste en evitar el estímulo fóbico. El diagnóstico se establece sólo cuando dicha conducta interfiere en el funcionamiento social o laboral. Afecta a cerca de 10% de la población. Las fobias comunes incluyen temor a los sitios cerrados (claustrofobia), temor a la sangre y temor a volar. La fobia social se distingue por un temor específico a situaciones sociales o de participación en las que el individuo se expone a personas desconocidas o al posible juicio y evaluación de otros (p. ej., tener que conversar en una fiesta, usar baños públicos, conocer personas nuevas).

TRATAMIENTO TRASTORNOS FÓBICOS

- La agorafobia se trata de la misma manera que el trastorno por pánico.
- Los bloqueadores β (p. ej., propranolol, 20 a 40 mg VO 2 h antes del suceso) son muy eficaces en el tratamiento de la "ansiedad por el desempeño".
- Los SSRI y MAOI son muy útiles para tratar las fobias sociales. Las fobias sociales y simples responden bien a la psicoterapia orientada a la conducta.

Trastornos somatomorfos

Manifestaciones clínicas Pacientes con múltiples manifestaciones somáticas que no pueden explicarse por un trastorno médico conocido o por los efectos de drogas; suelen observarse en el ejercicio de la atención primaria (prevalencia de 5 a 7%) los pacientes pueden presentar múltiples síntomas físicos atribuibles a diferentes aparatos y sistemas; los pacientes con trastorno somatomorfo pueden ser impulsivos y demandantes. En el *trastorno de conversión*, los síntomas afectan a la función motriz o sensorial voluntaria. En las *enfermedades facticias*, el paciente de manera consciente y voluntaria produce síntomas físicos; el papel de enfermo es recompensador. El *síndrome de Munchausen* se refiere a individuos con enfermedades facticias espectaculares, crónicas o graves. En las enfermedades facticias se han simulado diversos signos, síntomas y padecimientos; los más frecuentes son diarrea crónica, fiebre de origen desconocido, hemorragia del tubo digestivo, hematuria, convulsiones e hipoglucemia. En la *simulación*, la invención de enfermedades se deriva del deseo de una compensación externa (narcóticos o discapacidad).

TRATAMIENTO TRASTORNOS SOMATOMORFOS

- Los individuos con trastorno somatomorfo se someten por lo general a múltiples pruebas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas exploradoras para tratar de encontrar su "verdadera" enfermedad. Esta conducta está destinada al fracaso.
- El tratamiento satisfactorio se logra por medio de una modificación de la conducta, en la cual se ajusta el acceso al médico para ofrecer un apoyo constante, sostenido y previsible que no dependa de la intensidad de los síntomas o tensión que presenta el paciente.
- Las consultas son breves, de apoyo y estructuradas y no se vinculan con la necesidad de una acción diagnóstica o tratamiento.
- Los pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento antidepresivo.
- Es esencial la interconsulta con un psiquiatra.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

Pautas características de pensamiento, sentimiento y conducta interpersonal que son relativamente inflexibles y producen alteraciones funcionales importantes o sufrimiento subjetivo en el individuo. A los individuos con trastornos de la personalidad a menudo se los considera "pacientes difíciles". Existen tres categorías principales de trastornos de la personalidad; los pacientes por lo general se presentan con una combinación de dichas características.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD DEL GRUPO A

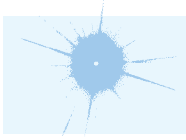
Comprende a individuos que son raros y excéntricos y que mantienen una distancia emocional con respecto a los demás. El paciente con personalidad *paranoide* tiene una desconfianza y suspicacia constantes con respecto a los demás. La personalidad *esquizoide* se caracteriza por un aislamiento interpersonal, frialdad e indiferencia, en tanto que la personalidad *esquizotípica* es excéntrica y supersticiosa, con pensamiento mágico y experiencias perceptuales inusuales.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD DEL GRUPO B

Describe a individuos cuya conducta es impulsiva, demasiado emocional y errática. La personalidad *límite* es impulsiva y manipuladora, con estados de ánimo intensos, imprevisibles y fluctuantes, así como relaciones inestables, un temor al abandono y episodios esporádicos de ira. El paciente *histriónico* es dramático, cautivador, seductor y busca la atención. El paciente *narcisista* está centrado en sí mismo y tiene un sentido exagerado de su propia importancia en combinación con una tendencia a devaluar o degradar a los demás, en tanto que los individuos con un trastorno de personalidad *antisocial* utilizan a los demás para lograr sus propios fines y adoptan conductas explotadoras y manipuladoras sin ningún sentido de remordimiento.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD DEL GRUPO C

Los rasgos persistentes son ansiedad y temor. El paciente *dependiente* teme a la separación, trata de involucrar a otros para que asuman la responsabilidad y a menudo tiene una actitud de rechazo a la ayuda. Los individuos con trastorno *compulsivo* de la personalidad son meticulosos y perfeccionistas, pero también inflexibles e indecisos. Los pacientes *evitativos* muestran ansiedad por el contacto social y tienen dificultades para asumir la responsabilidad de su aislamiento.



Para una revisión más detallada, véase Reus VI: Trastornos mentales, cap. 466, p. 2708, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

197 Fármacos psiquiátricos

En los adultos se administran casi siempre cuatro clases principales de estos fármacos: 1) antidepresivos, 2) ansiolíticos, 3) antipsicóticos y 4) estabilizadores del estado de ánimo. Los médicos no psiquiatras deben familiarizarse con uno o dos fármacos de cada una de las primeras tres clases de tal manera que conozcan bien indicaciones, intervalos posológicos, eficacia, efectos secundarios potenciales e interacciones con otros compuestos.

PRINCIPIOS GENERALES DE USO

1. Cuando los tratamientos no surten efecto, casi siempre se debe a que el fármaco es insuficiente y a la impaciencia. Para que el tratamiento farmacológico de prueba se lleve a cabo de manera apropiada, debe tomarse una dosis eficaz durante un periodo adecuado. En el caso de los antidepresivos, los antipsicóticos y los estabilizadores del estado de ánimo, los efectos completos pueden tardar semanas o meses en presentarse.
2. El antecedente de una respuesta positiva a un fármaco indica por lo general que se presentará de nueva cuenta la respuesta al mismo compuesto. Un antecedente familiar de respuesta positiva a un fármaco específico también resulta de utilidad.
3. Los pacientes que no responden a un fármaco lo hacen a menudo a otro de la misma clase; se debe intentar otro tratamiento de prueba con un fármaco que tenga un mecanismo de acción diferente o una estructura química distinta. La ineficacia de los tratamientos debe consultarse con un psiquiatra y todos los pacientes con síntomas psicóticos o que necesitan estabilizadores del estado de ánimo deben referirse también a un psiquiatra.
4. Se debe evitar la polifarmacia; un enfermo que no responde a la monoterapia estándar necesita remitirse a un psiquiatra.
5. La farmacocinética puede estar alterada en los ancianos que tienen menores volúmenes de distribución, disminución de la depuración renal y hepática, semivida biológica más prolongadas y mayor potencial para los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central. La regla en los enfermos ancianos es “comenzar bajo y avanzar con lentitud”.
6. Nunca debe suspenderse de manera súbita un tratamiento; esto es aplicable sobre todo a los antidepresivos y los ansiolíticos. En general, los fármacos tienen que reducirse de manera gradual y lenta y suspenderse en un lapso de dos a cuatro semanas.
7. Se deben analizar los efectos secundarios posibles cada vez que se prescribe un fármaco; debe notificarse a los pacientes y sus familiares de los efectos secundarios y la necesidad de aguardar con paciencia una respuesta.

ANTIDEPRESIVOS

Es útil agruparlos de acuerdo con las acciones conocidas sobre los sistemas monoaminérgicos del SNC (cuadro 197-1). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) tienen efectos predominantes sobre la neurotransmisión serotoninérgica y efectos secundarios. Los antidepresivos tricíclicos (TCA) afectan la neurotransmisión noradrenérgica y, en menor grado, la serotoninérgica, pero también tienen efectos anticolinérgicos y antihistamínicos. La venlafaxina, la desvenlafaxina, la duloxetina y la mirtazapina, vilazodona, vortioxetina y levomilnacipran ejercen efectos noradrenérgicos y serotoninérgicos mixtos. El bupropión es un antidepresivo nuevo que mejora la función noradrenérgica. La trazodona, la nefazodona y la amoxapina ejercen efectos mixtos sobre los receptores de serotonina y otros sistemas de neurotransmisores. Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI) inhiben a la monoaminooxidasa, la principal enzima encargada de la degradación de las monoaminas en la hendidura sináptica.

Los antidepresivos son eficaces contra la depresión mayor, sobre todo cuando hay síntomas y signos neurovegetativos. Pese al empleo generalizado de los SSRI, no hay pruebas convincentes de que sean más eficaces que los TCA, aunque sus características tóxicas en la sobredosis son más

CUADRO 197-1 Antidepresivos

Nombre	Dosis diaria habitual, mg	Efectos secundarios	Comentarios
SSRI			
Fluoxetina	10-80	Cefalea; náusea y otros efectos gastrointestinales; inquietud; insomnio; disfunción sexual; puede afectar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos (excepto la sertralina); la acatisia es rara	Dosis de una vez al día, casi siempre por la mañana; la fluoxetina tiene una semivida muy prolongada; no debe combinarse con MAO
Sertralina	50-200		
Paroxetina	20-60		
Fluvoxamina	100-300		
Citalopram	20-60		
Escitalopram	10-30		
TCA			
Amitriptilina	150-300	Anticolinérgicos (xerostomía, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa); sudación; temblores; hipotensión postural; retraso de la conducción cardiaca; sedación; aumento de peso	La dosis es de una vez al día, casi siempre a la hora de acostarse; se dispone de la determinación de las concentraciones sanguíneas para casi todos los TCA; puede ser letal en sobredosis (dosis letal = 2 g); la nortriptilina es la mejor tolerada, sobre todo por los ancianos
Nortriptilina	50-200		
Imipramina	150-300		
Desipramina	150-300		Aprobada por la FDA para el tratamiento de OCD
Doxepina	150-300		
Clomipramina	150-300		
Antagonistas mixtos de los receptores de norepinefrina/SNRI			
Venlafaxina	75-375	Náusea; mareo; xerostomía, cefalea; hipertensión arterial; ansiedad e insomnio	Dosis de c/8 a 12 h (se dispone de un producto de liberación prolongada), menor potencial para la interacción medicamentosa que los SSRI; contraindicados con los MAOI
Desvenlafaxina	50-400	Náusea, mareo, insomnio	Principal metabolito de la venlafaxina. No aumenta su eficacia con dosis más altas
Duloxetina	40-60	Náusea, mareo, cefalea, insomnio y estreñimiento	Puede ser de utilidad en el tratamiento del dolor neuropático y la incontinencia de esfuerzo

Mirtazapina	15-45	Somnolencia; aumento de peso; es rara la neutropenia	Dosis de una vez al día
Trazodona (Viibryd)	40	Náusea, diarrea, cefalea; ajuste de la dosis si se administra con inhibidores o estimulantes de CYP3A4	También es agonista parcial de los receptores 5-HT_{1a}
Vortioxetina (Brintellix)	5-20	Náusea, diarrea, diaforesis, cefalea; baja incidencia de sedación o incremento de peso	Sin efectos específicos sobre P450; antagonista de los receptores 5-HT_{3a} y 5-HT_7, agonista parcial de 5-HT_{1b} y agonista de 5-HT_{1a}
Levomilnacipran (Fetzima)	40-120	Náusea, estreñimiento, diaforesis; rara vez incremento en la presión arterial o en el pulso	La mayor parte de los SNRI noradrenérgicos
Fármacos de acción mixta			
Bupropión (Wellbutrin)	250-450	Nerviosismo, rubor cutáneo, convulsiones en pacientes en riesgo; anorexia, taquicardia, psicosis	Dosificación c/12 h, pero también se cuenta con presentación de liberación sostenida; menos efectos secundarios de tipo sexual en comparación con los SSRI o TCA; pueden ser de utilidad para ADD en adultos
Trazodona (Desyrel)	200-600	Sedación, resequedad de boca, irritabilidad ventricular, hipotensión postural, rara vez priapismo	Útil en dosis bajas para trastornos del sueño por sus efectos sedantes sin efectos anticolinérgicos
Trazodona de liberación prolongada (Oleptro)	150-375	Somnolencia diurna, mareo, náusea	
Amoxapina	200-600	Disfunción sexual	Letalidad en caso de sobredosis; posibles EPS
MAOI			
Fenelzina	45-90	Insomnio; hipotensión; edema; anorgasmia; aumento de peso; neuropatía; crisis hipertensiva; reacciones tóxicas con SSRI; narcóticos	Puede ser más eficaz en pacientes con manifestaciones atípicas o depresión resistente al tratamiento
Tranilcipromina	20-50		
Isocarboxazida	20-60		Menos pérdida de peso e hipotensión en comparación con la fenelzina
Selegilina transdérmica	6-12	Reacción cutánea local; hipertensión	No se necesitan restricciones alimentarias con la dosis de 6 mg

Abreviaturas: ADD, trastorno por déficit de atención; EPS, síntomas extrapiramidales; MAOI, inhibidor de la monoaminooxidasa, OCD, trastorno obsesivo compulsivo; SNRI, inhibidor de serotonina de la recaptación de norepinefrina; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico.

favorables que las de los TCA. Los antidepresivos también son de utilidad para tratar el trastorno de pánico, el trastorno por estrés postraumático, los síndromes de dolor crónico y el trastorno por ansiedad generalizada. El TCA clomipramina y los SSRI constituyen un tratamiento satisfactorio para el trastorno obsesivo-compulsivo.

Todos los antidepresivos deben administrarse por lo menos dos semanas a dosis terapéuticas antes que se advierta una mejoría clínica. Todos los antidepresivos también tienen el potencial de desencadenar un episodio maniaco o los ciclos rápidos cuando se administran a un paciente con un trastorno bipolar. Los inhibidores de la monoaminooxidasa no deben prescribirse al mismo tiempo que otros antidepresivos ni con narcóticos, ya que pueden surgir reacciones que pongan en peligro la vida. En ocasiones aparecen "síndromes de abstinencia" que por lo general consisten en malestar, cuando se suspenden de manera repentina los antidepresivos.

ANSIOLÍTICOS

Las benzodiazepinas se unen a sitios del receptor de ácido aminobutírico γ y producen tolerancia cruzada con el alcohol y los barbitúricos. Tienen cuatro propiedades clínicas: 1) sedante, 2) ansiolítica, 3) relajante de músculo esquelético y 4) antiepiléptica. Cada uno de los fármacos tiene diferencias en cuanto a potencia, inicio de acción, duración del efecto (relacionado con la semivida y la presencia de metabolitos activos) y metabolismo (**cuadro 197-2**). Las benzodiazepinas poseen efectos aditivos con el alcohol; al igual que éste, pueden ocasionar tolerancia y dependencia fisiológica, así como síndromes de abstinencia graves (temblores, convulsiones, delirios e hiperactividad neurovegetativa) si se suspenden con demasiada rapidez, sobre todo cuando se trata de fármacos con semivida breve.

La buspirona es un ansiolítico no benzodiazepínico que no es sedante, no produce tolerancia cruzada con el alcohol y no provoca tolerancia ni dependencia. Es necesario administrarlo por lo menos durante dos semanas en dosis terapéuticas para lograr efectos plenos.

ANTIPSICÓTICOS

Éstos comprenden los neurolépticos de primera generación (típicos), cuya acción consiste en bloquear a los receptores D_2 de la dopamina, y los neurolépticos de segunda generación (atípicos), que actúan sobre la dopamina, la serotonina y otros sistemas de neurotransmisores. Algunas veces surge algún efecto antipsicótico en las primeras horas o días tras el inicio del tratamiento, pero para alcanzar los efectos plenos se necesitan casi siempre seis semanas a varios meses de dosis terapéuticas diarias.

ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN

Es útil agruparlos en neurolépticos de potencias alta, media y baja (**cuadro 197-3**). Los de alta potencia son los que producen menos sedación, casi no se acompañan de efectos secundarios anticolinérgicos y tienen una gran tendencia a provocar efectos secundarios extrapiramidales (EPSE). Los EPSE se presentan al cabo de algunas horas a varias semanas de iniciado el tratamiento y consisten en distonías agudas, acatisia y pseudoparkinsonismo. Los síntomas extrapiramidales responden bien al trihexifenidilo, 2 mg dos veces al día, o al mesilato de benztropina, 1 a 2 mg dos veces al día. La acatisia puede responder a los β bloqueadores. Los neurolépticos de baja potencia son muy sedantes, pueden provocar hipotensión ortostática, son anticolinérgicos y casi nunca producen EPSE con frecuencia.

Hasta 20% de los pacientes tratados con antipsicóticos convencionales durante más de un año sufre discinesia tardía (tal vez por una hipersensibilidad del receptor a la dopamina), un trastorno de movimientos involuntarios anormales que muy a menudo se observa en la cara y la parte distal de las extremidades. El tratamiento comprende la interrupción gradual del neuroléptico, con posible cambio a un neuroléptico diferente; los anticolinérgicos pueden agravar el trastorno.

Raras veces, los individuos expuestos a los neurolépticos presentan un síndrome neuroléptico maligno (NMS), una complicación que puede ser letal con una tasa de mortalidad que alcanza 25%; son manifestaciones características hiperpirexia, hiperactividad neurovegetativa, rigidez muscular, obnubilación y agitación; se relaciona con un aumento de las cifras de leucocitos, un incremento de la fosfocinasa de creatina y mioglobinuria. El tratamiento incluye la suspensión inmediata de los neurolépticos, tratamiento sintomático y administración de dantroleno y bromocriptina.

CUADRO 197-2 Ansiolíticos

Nombre	Dosis VO equivalente, mg	Inicio de la acción	Semivida, h	Comentarios
Benzodiazepinas				
Diazepam	5	Rápido	20-70	Metabolitos activos; muy sedante
Flurazepam	15	Rápido	30-100	El flurazepam es un profármaco; los metabolitos son activos; es muy sedante
Triazolam	0.25	Intermedio	1.5-5	No tiene metabolitos activos; puede provocar confusión y delirio, sobre todo en ancianos
Lorazepam	1	Intermedio	10-20	No tiene metabolitos activos, conjugación directa con glucurónido hepático, es muy sedante, aprobado por la FDA para tratamiento de la ansiedad y depresión
Alprazolam	0.5	Intermedio	12-15	Metabolitos activos; no causan demasiada sedación, aprobado por la FDA para trastornos por pánico y ansiedad con depresión; la tolerancia y dependencia se desarrollan con facilidad, es difícil de suspender
Clordiazepóxido	10	Intermedio	5-30	Metabolitos activos; moderadamente sedante
Oxazepam	15	Lento	5-15	Ningún metabolito activo; conjugación directa con glucurónido; no es demasiado sedante
Temazepam	15	Lento	9-12	Ningún metabolito activo; moderadamente sedante
Clonazepam	0.5	Lento	18-50	Ningún metabolito activo; moderadamente sedante, aprobado por la FDA para el trastorno de pánico
Clorazepato	15	Rápido	40-200	Baja sedación, absorción poco fiable
No benzodiazepínicos				
Buspirona	7.5	Dos semanas	2-3	Metabolitos activos; dosis cada 8 h; dosis diaria habitual de 10-20 mg c/8 h; no sedante; ningún efecto aditivo con el alcohol; de utilidad para la agitación en pacientes dementes o con lesión cerebral

CUADRO 197-3 Antipsicóticos

Nombre	Dosis diaria habitual oral, mg	Efectos secundarios	Sedación	Comentarios
Antipsicóticos de primera generación				
Baja potencia				
Clorpromazina	100-1 000	Efectos anticolinérgicos; ortostasis; fotosensibilidad; colestasis; prolongación del QT	+++	EPSE por lo general discretos; puede ocasionar delirio anticolinérgico en ancianos
Tioridazina	100-600			
Potencia media				
Trifluoperazina	2-50	Menos efectos secundarios anticolinérgicos	++	Bien tolerado por la mayoría de los pacientes
Perfenazina	4-64	Menos EPSE respecto de fármacos de mayor potencia	++	
Loxapina	30-100	EPSE frecuentes	++	
Molindona	30-100	EPSE frecuentes	0	Poco aumento de peso
Gran potencia				
Haloperidol	5-20	Ningún efecto secundario anticolinérgico; EPSE a menudo notorios	0/+	A menudo se prescriben dosis demasiado altas; se dispone de formas inyectables de acción prolongada del haloperidol y la flufenazina
Flufenazina	1-20	EPSE frecuentes	0/+	
Tiotixeno	2-50	EPSE frecuentes	0/+	

Antipsicóticos de segunda generación				
Clozapina	150-600	Agranulocitosis (1%); aumento de peso; convulsiones; babeo; hipertermia	+ +	Se necesitan recuentos leucocitarios semanales durante los primeros seis meses, luego cada dos semanas si el paciente se encuentra estable
Risperidona	2-8	Ortostasis	+	Necesita ajuste lento; se observan EPSE con dosis > 6 mg c/24 h
Olanzapina	10-30	Aumento de peso	++	Incremento leve de la prolactina
Quetiapina	350-800	Sedación; aumento de peso; ansiedad	+++	Dosis c/12 h
Ziprasidona	120-200	Hipotensión ortostática	+/++	Aumento mínimo de peso; aumenta el intervalo QT
Aripiprazol	10-30	Náusea, ansiedad e insomnio	0/+	Agonista/antagonista mixto
Paliperidona	3-12	Inquietud, EPSE, incremento de la prolactina, cefalea	+	Metabolito activo de la risperidona
Iloperidona	12-24	Mareo, hipotensión	0/+	Requiere titulación de la dosis, disponible en presentación inyectable de acción prolongada
Asenapiuna	10-20	Mareo, ansiedad, EPSE, mínimo aumento de peso	++	Tabletas sublinguales; administración dos veces al día
Lurasidona	40-80	Náusea, EPSE	++	Utiliza CYP3A4

***Abreviatura**:* EPSE, efectos extrapiramidales secundarios.

ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

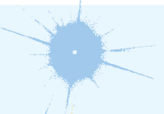
Es una clase de fármacos que se ha convertido en el tratamiento de primera opción (cuadro 197-3); son eficaces en individuos resistentes al tratamiento, tienden a no causar EPSE ni discinesia tardía y al parecer tienen propiedades beneficiosas singulares sobre los síntomas negativos y la disfunción cognitiva. El principal problema es el efecto secundario del aumento de peso (más notorio con la clozapina y la olanzapina; puede desencadenar diabetes). El estudio CATIE, una investigación a gran escala de antipsicóticos en "la vida real", reveló un alto índice de suspensión de todos los fármacos en el curso de 18 meses; la olanzapina fue moderadamente más eficaz que otros fármacos, pero con una tasa de suspensión más alta a consecuencia de los efectos secundarios.

FÁRMACOS ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

Los cuatro estabilizadores del estado de ánimo que se utilizan con frecuencia son litio, ácido valproico, carbamazepina-oxcarbazepina y lamotrigina (**cuadro 197-4**). El litio es el "tratamiento de referencia" y es el fármaco mejor estudiado, y junto con la carbamazepina y el ácido valproico se utiliza para el tratamiento de los episodios maniacos agudos; es necesario administrarlos durante una o dos semanas para lograr el efecto pleno. Como profilaxia, los estabilizadores del estado de ánimo disminuyen la frecuencia y la gravedad de los episodios maniacos y depresivos en los trastornos cíclicos del estado de ánimo. En el trastorno bipolar resistente al tratamiento resultan de utilidad combinaciones de los estabilizadores del estado de ánimo.

CUADRO 197-4 Farmacología clínica de los estabilizadores del estado de ánimo

Fármaco y dosis	Efectos secundarios y otros efectos
Litio	**Efectos secundarios comunes**
Dosis inicial: 300 mg cada 8 o 12 h Concentración sanguínea terapéutica: 0.8-1.2 meq/L	Náusea/anorexia/diarrea, temblores finos, sed, poliuria, fatiga, aumento de peso, acné, foliculitis, neutrofilia e hipotiroidismo Las concentraciones sanguíneas se incrementan con las tiazidas, las tetraciclinas y los NSAID La concentración sanguínea disminuye con los broncodilatadores, el verapamilo y los inhibidores de la anhidrasa carbónica *Efectos secundarios infrecuentes*: neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hipercalcemia y cambios ECG
Ácido valproico	**Efectos secundarios frecuentes**
Dosis inicial: 250 mg cada 8 h Concentración sanguínea terapéutica: 50-125 µg/mL	Náusea/anorexia, aumento de peso, sedación, temblores, exantema y alopecia Inhibe el metabolismo hepático de otros medicamentos *Efectos secundarios infrecuentes*: pancreatitis, hepatotoxicidad y síndrome de Stevens-Johnson
Carbamazepina/oxcarbazepina	**Efectos secundarios comunes**
Dosis inicial: 200 mg cada 12 h para la carbamazepina, 150 mg cada 12 h para la oxcarbazepina	Náusea/anorexia, sedación, exantema y mareo/ataxia
Concentración sanguínea terapéutica: 4 a 12 µg/mL para la carbamazepina	La carbamazepina, pero no la oxcarbazepina, induce el metabolismo hepático de otros fármacos *Efectos secundarios infrecuentes*: hiponatremia, agranulocitosis y síndrome de Stevens-Johnson
Lamotrigina	**Efectos secundarios comunes**
Dosis inicial: 25 mg/día	Exantema, mareo, cefalea, temblores, sedación y náusea *Efectos secundarios infrecuentes*: síndrome de Stevens-Johnson



Para una revisión más detallada, véase Reus VI: Trastornos mentales, cap. 466, p. 2708, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

198 Trastornos de la conducta alimentaria

DEFINICIONES

Los trastornos de la alimentación constituyen un grupo de enfermedades en las que existe un trastorno persistente en el consumo de alimentos o trastornos relacionados con el consumo de alimentos que afectan de manera significativa la salud física del individuo o su funcionamiento psicosocial. La *anorexia nerviosa* se caracteriza por restricción del consumo calórico a un grado que el peso corporal se desvía de manera significativa de lo normal en relación con la edad, género, salud y estado de desarrollo acompañado por un temor de incrementar de peso; esto se relaciona con trastornos en la imagen corporal. La *bulimia nerviosa* se caracteriza por episodios recurrentes de atracones seguidos de conductas compensadoras anormales, como vómito autoprovocado, consumo excesivo de laxantes o ejercicio desmesurado. El peso se encuentra dentro de los límites normales o por encima de ellos. El *trastorno por ingestión compulsiva* es similar a la bulimia nerviosa, pero carece del comportamiento compensatorio. Tanto la anorexia nerviosa como la bulimia nerviosa se presentan sobre todo en mujeres jóvenes previamente sanas con excesiva preocupación por la forma de su cuerpo y su peso. En los dos trastornos puede haber atracones y conducta de purgamiento; lo que distingue a los dos es el peso del individuo. En las mujeres, la prevalencia vitalicia de la anorexia nerviosa es > 4% y la de la bulimia nerviosa cercana a 2%. Existe una proporción de 10:1 entre mujeres y varones para los primeros dos trastornos. La edad típica de inicio de la anorexia es la mitad de la adolescencia y para la bulimia es la vida adulta temprana. Ambas pueden aparecer más tarde, pero el inicio es infrecuente después de los 40 años.

Estos trastornos son más comunes en países posindustrializados y urbanizados. Las personas que las padecen tienen a menudo tendencias perfeccionistas y obsesivas. La búsqueda de actividades que hacen énfasis en la delgadez (ballet, modelar, carreras de distancias largas) son prevalentes, al igual que la búsqueda de elevados logros académicos. Los factores de riesgo incluyen el antecedente familiar de trastornos en el estado de ánimo, obesidad en la infancia y maltrato psicológico o físico durante la infancia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anorexia nerviosa

- Generales: sensación de frío.
- Piel, pelo, uñas: alopecia, lanugo, acrocianosis y edema.
- Cardiovasculares: bradicardia e hipotensión.
- Gastrointestinales: hipertrofia de las glándulas salivales, lentitud en el vaciamiento gástrico, estreñimiento e incremento de las enzimas hepáticas.
- Hematopoyéticas: anemia normocrómica, normocítica y leucopenia.
- Líquidos y electrolitos: aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, aumento de la creatinina, hiponatremia e hipopotasemia. La hipopotasemia puede convertirse en un riesgo para la vida.
- Endocrinas: bajas concentraciones de hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante, con amenorrea secundaria, hipoglucemia, hormona estimulante de la tiroides normal con tiroxina en el límite inferior de la normalidad, aumento del cortisol plasmático y osteopenia.

Bulimia nerviosa

- Gastrointestinal: hipertrofia de las glándulas salivales, erosión dental por exposición a ácido gástrico.
- Líquidos y electrolitos: hipopotasemia, hipocloremia y alcalosis (por vómito) o acidosis (por consumo excesivo de laxantes).
- Otras: callo en el dorso de la mano (por raspaduras repetidas de los dientes durante la inducción de vómito).

TRATAMIENTO TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

ANOREXIA NERVIOSA

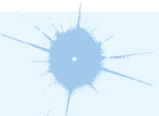
El tratamiento familiar basado en el modelo Maudsley es eficaz en individuos jóvenes con contingencias conductuales estrictas utilizados cuando la pérdida de peso se torna crítica. Ningún tratamiento farmacológico ha demostrado ser específicamente beneficioso, pero deben tratarse la depresión y ansiedad que ocurren en forma simultánea. El aumento de peso debe llevarse a cabo de manera gradual con un objetivo de 250 a 500 g por semana para evitar complicaciones por la realimentación rápida (retención de líquidos, insuficiencia cardiaca congestiva, dilatación gástrica aguda). La mayor parte de los individuos son capaces de lograr la remisión en cinco años a partir del diagnóstico original.

BULIMIA

Los métodos terapéuticos eficaces incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), antidepresivos, por lo general en combinación con terapias cognitivo-conductuales, regulación de las emociones o psicoterapia interpersonal.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la anorexia nerviosa es variable, pues algunos individuos se recuperan después de un solo episodio, mientras que otros muestran episodios recurrentes o una evolución crónica. La mortalidad sin tratamiento es de 5.1/1 000 por año, la más elevada entre las enfermedades psiquiátricas. La bulimia tiene una evolución más benigna pero en 10 a 15% de los casos ocurre transición a anorexia.



Para una revisión más detallada, véase Reus VI: Trastornos mentales, cap. 466, p. 2708, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

199 Trastornos por consumo de alcohol

Estos trastornos se definen como dificultades repetidas por el consumo de alcohol en al menos dos de 11 áreas de la vida que se agrupan en un mismo periodo de 12 meses (cuadro 199-1). Su gravedad se basa en el número de criterios positivos: leve con dos o tres criterios, moderado de cuatro a cinco y grave de seis o más.

CUADRO 199-1 Clasificación de los trastornos por consumo de alcohol (AUD) con base en la quinta edición del *Diagnostic and statistical manual of mental disorder*

Criterio
Cuando dos o más de los siguientes criterios ocurren en el mismo periodo de 12 meses se sugiere el diagnóstico de AUD[a]:
El consumo de alcohol ocasiona incapacidad recurrente para satisfacer las obligaciones del individuo
Beber de manera recurrente en situaciones de riesgo
Consumir de manera continua alcohol pese a los problemas sociales o interpersonales relacionados con el consumo de alcohol
Tolerancia
Síndrome de abstinencia o abuso de sustancias para evitar o aliviar los síntomas de abstinencia
Beber en grandes cantidades o por un periodo más prolongado del programado
Deseo persistente/intentos fallidos de detener o reducir el consumo de alcohol
Dedica mucho tiempo a obtener o consumir alcohol o bien, a recuperarse de su consumo
Deja de realizar actividades importantes o reduce el tiempo dedicado a las mismas a causa del consumo de alcohol
Continúa bebiendo pese al conocimiento de los problemas físicos o psicológicos causados por el alcohol
Deseo de consumo de alcohol

[a] AUD leve: se requieren dos a tres criterios; AUD moderada: se requieren cuatro a cinco criterios; AUD grave: se requieren seis o más criterios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El riesgo de dependencia del alcohol en el curso de la vida es de 10 a 15% para los varones y de 5 a 8% para las mujeres. En general, el primer problema vital importante derivado del consumo excesivo de alcohol aparece al comienzo de la edad adulta, seguido de periodos de exacerbación y remisión. La evolución no es irremediable; después del tratamiento, entre la mitad y dos tercios de los pacientes mantienen la abstinencia por años y a menudo en forma permanente. Si el alcohólico no deja de beber se acorta la duración de su vida en un promedio de 10 años debido al mayor riesgo de muerte por cardiopatía, cáncer, accidentes o suicidio.

La detección sistemática del alcoholismo es importante dada su alta prevalencia. Es necesario investigar acerca de problemas maritales o laborales, dificultades legales, antecedente de accidentes, trastornos médicos y evidencia de tolerancia al alcohol. Otros cuestionarios estandarizados son de utilidad en consultas saturadas, incluida la prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT) que consta de 10 apartados (cuadro 199-2).

La asistencia médica sistemática exige atención a posibles enfermedades relacionadas con el alcohol y el propio alcoholismo:

1. Neurológicos: desmayos, convulsiones, *delirium tremens*, degeneración cerebelosa, neuropatía y miopatía.
2. Gastrointestinales: esofagitis, gastritis, pancreatitis, hepatitis, cirrosis y hemorragia del tubo digestivo.
3. Cardiovasculares: hipertensión y miocardiopatía.
4. Hematológicas: macrocitosis, deficiencia de folato, trombocitopenia y leucopenia.
5. Endocrinas: ginecomastia, atrofia testicular, amenorrea y esterilidad.
6. Esqueléticas: fracturas y osteonecrosis.
7. Cáncer: cáncer de mama, neoplasias malignas bucales, esofágicas y rectales.

Intoxicación alcohólica

El alcohol es un depresor del SNC que actúa sobre los receptores del ácido aminobutírico γ (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso. Pueden presentarse cambios conductuales, cognitivos y psicomotores con concentraciones sanguíneas de alcohol de un mínimo de 0.02 a 0.03 g/100 mL, una concentración que se alcanza con la ingestión de una o dos bebidas

CUADRO 199-2 Prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT)[a]

Apartado	Escala de cinco puntos (de menor a mayor)
1. ¿Con qué frecuencia toma una bebida alcohólica?	Nunca (0) a 4+ por semana (4)
2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas toma durante un día típico?	1 o 2 (0) a 10+ (4)
3. ¿Con qué frecuencia toma seis o más bebidas en una sola ocasión?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
4. ¿Con qué frecuencia durante el último año ha sentido que no podía dejar de beber una vez que hubiera comenzado?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
5. ¿Con qué frecuencia durante el último año no ha hecho lo que normalmente se esperaría de usted a causa de la bebida?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
6. ¿Con qué frecuencia en el último año ha necesitado una primera bebida por la mañana para comenzar sus actividades después de una sesión de intensa bebida?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
7. ¿Con qué frecuencia en el último año ha tenido la sensación de culpa o remordimiento después de beber?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
8. ¿Con qué frecuencia en el último año no ha podido recordar lo que ocurrió la noche previa por haber estado bebiendo?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
9. ¿Se ha lesionado usted o alguien más a consecuencia de su manera de beber?	No (0) a sí, en el último año (4)
10. ¿Algún familiar, amigo, médico u otro profesional de salud se ha preocupado por su manera de beber o le han recomendado que deje de hacerlo?	No (0) a sí, en el último año (4)

[a] En la prueba AUDIT, una puntuación total > 8 indica un consumo nocivo de alcohol y posible dependencia del alcohol.

típicas. En la mayoría de los estados, la "intoxicación legal" se refiere a una concentración sanguínea de alcohol de 0.08 g/100 mL; las concentraciones dos veces mayores a ésta pueden causar sueño profundo, pero alterado. Puede ocurrir descoordinación, temblores, ataxia, confusión, estupor, coma e incluso muerte con cifras de alcoholemia progresivamente más altas.

Abstinencia de alcohol

El consumo crónico de alcohol produce dependencia del SNC y el signo más incipiente de la abstinencia de alcohol son los temblores ("alucinosis alcohólica" o "desasosiego"), que se presenta cinco a 10 h después de que decrece la ingestión de etanol. Esto puede ir seguido de convulsiones generalizadas en las primeras 24 a 48 h, que no requieren el inicio de tratamiento antiepiléptico. Con la abstinencia grave sobreviene una hiperactividad autonómica (sudación, hipertensión, taquicardia, taquipnea y fiebre) que se acompaña de insomnio, pesadillas, ansiedad y síntomas gastrointestinales.

Delirio (DT)

Es un síndrome de abstinencia muy grave que se caracteriza por hiperactividad autonómica profunda, confusión extrema, agitación, ideas delirantes vívidas y alucinaciones (a menudo visuales y táctiles) que comienza tres a cinco días después de la última bebida. La mortalidad es de 5 a 15%.

Encefalopatía de Wernicke

Síndrome relacionado con el alcohol que se caracteriza por ataxia, oftalmoplejía y confusión, a menudo con nistagmo adjunto, neuropatía periférica, signos cerebelosos e hipotensión; hay alteraciones de la memoria inmediata, inatención y labilidad emocional.

Sobreviene un síndrome de Wernicke-Korsakoff, que se distingue por amnesia anterógrada y retrógrada y confabulación. El síndrome de Wernicke-Korsakoff es efecto de la deficiencia crónica de tiamina, que origina lesión de los núcleos talámicos, los cuerpos mamilares y estructuras troncoencefálicas y cerebelosas.

DATOS DE LABORATORIO

Éstos consisten en anemia leve con macrocitosis, deficiencia de folato, trombocitopenia, granulocitopenia, pruebas funcionales hepáticas anormales, hiperuricemia e hipertrigliceridemia. Dos pruebas sanguíneas con una sensibilidad y una especificidad ≥ 60% son la glutamiltransferasa γ (GGT) (> 35 U) y la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) (> 20 U/L o > 2.6%); es probable que la combinación de las dos sea más exacta que cualquiera de ellas por separado en la detección sistemática de altos grados de consumo de alcohol. Diversos estudios diagnósticos pueden mostrar signos de disfunción orgánica relacionada con el alcohol.

TRATAMIENTO ALCOHOLISMO

ABSTINENCIA AGUDA

- La abstinencia aguda de alcohol se trata con múltiples vitaminas del grupo B, entre ellas tiamina (50 a 100 mg IV o VO todos los días durante ≥ 1 semana) para restituir las reservas agotadas; se utiliza la vía intravenosa cuando se sospecha síndrome de Wernicke-Korsakoff porque en los alcohólicos no es fiable la absorción intestinal.
- Se administran fármacos depresores del SNC cuando se presentan convulsiones o hiperactividad autonómica, para detener el rápido estado de abstinencia en el SNC y permitir una reducción más lenta y controlada de la sustancia. Las benzodiazepinas de baja potencia con semividas prolongadas constituyen el fármaco de elección (p. ej., 10 mg VO cada 4 a 6 h de diazepam y clordiazepóxido, 25 a 50 mg VO cada 4 a 6 h), porque producen concentraciones sanguíneas muy estables del fármaco con un intervalo amplio de dosificación en el cual funcionan. Los riesgos comprenden sobremedicación y sobresedación, que ocurre con menos frecuencia en el caso de los fármacos de acción más breve (p. ej., oxazepam y lorazepam).
- En la abstinencia grave o el delirio suelen ser necesarias dosis altas de benzodiazepinas. Se debe vigilar de manera rigurosa el estado hidroelectrolítico y los valores de glucemia. Es decisivo el seguimiento cardiovascular y hemodinámico, ya que no son raros el colapso hemodinámico ni las arritmias cardiacas.
- Las convulsiones generalizadas por abstinencia raras veces necesitan intervención farmacológica intensiva más allá de los fármacos que se administran al paciente habitual que experimenta un síndrome de abstinencia, es decir, dosis adecuadas de benzodiazepinas.

RECUPERACIÓN Y SOBRIEDAD

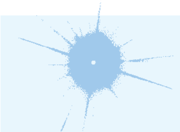
Asesoramiento, educación y métodos cognitivos

- En primer lugar, debe procurarse ayudar al alcohólico a lograr y mantener un alto grado de motivación hacia la abstinencia. Para ello es necesario proporcionar educación en torno del alcoholismo y dar instrucciones a la familia y los amigos para que dejen de proteger a la persona de los problemas causados por el alcohol.
- Un segundo objetivo es ayudar al paciente a reajustarse a la vida sin alcohol y restablecer un estilo de vida funcional a través de la asesoría, la rehabilitación vocacional y los grupos de autoayuda, como Alcohólicos Anónimos (AA).
- Un tercer componente, la llamada *prevención de las recaídas*, ayuda a la persona a identificar situaciones en las cuales es probable que vuelva a beber, y a formular métodos para controlar estos riesgos e idear formas de adaptación que aumenten las posibilidades de volver a la abstinencia en caso de que ocurra algún desliz.
- No se dispone de pruebas convincentes que indiquen que la rehabilitación de los pacientes ingresados sea más eficaz que en condiciones ambulatorias.

Tratamiento farmacológico

Varios fármacos son de utilidad en la rehabilitación alcohólica; por lo general, los fármacos se continúan durante seis meses cuando se observa una respuesta positiva.

- El fármaco antagonista opioide naltrexona (50 a 150 mg/día VO o 380 mg/mes inyectados) disminuye la probabilidad de volver a beber y acorta los periodos de recaída.
- Se puede utilizar un segundo compuesto, el acamprosato (2 g/día dividido en tres dosis orales), un inhibidor del receptor de *N*-metil-D-aspartato; la eficacia al parecer es similar a la de la naltrexona.
- La combinación de naltrexona y acamprosato puede ser mejor que cualquiera de estos fármacos aislados, aunque no todos los estudios concuerdan en esto.
- El disulfiram (250 mg/día), un inhibidor de la deshidrogenasa de aldehído, produce una reacción desagradable y en potencia peligrosa en presencia de alcohol.



Para una revisión más detallada, véase Schuckit MA: Alcohol y alcoholismo, cap. 467, p. 2723, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

200 Dolor de tórax

Los narcóticos u opiáceos se unen con receptores opioides específicos en el sistema nervioso central (SNC) u otras partes del cuerpo. Estos receptores median los efectos opiáceos de la analgesia, euforia, depresión respiratoria y estreñimiento. Los péptidos opioides endógenos (encefalinas y endorfinas) son ligandos naturales para los receptores opioides y participan en la analgesia, memoria, aprendizaje, gratificación, regulación del estado de ánimo y tolerancia al estrés.

Los opiáceos prototípicos, morfina y codeína, se obtienen del jugo de la amapola del opio. Los fármacos semisintéticos producidos a partir de la morfina incluyen hidromorfona, diacetilmorfina (heroína) y oxicodona. Los opioides sintéticos y los compuestos relacionados incluyen meperidina, propoxifeno, difenoxilato, fentanilo, buprenorfina, tramadol, metadona y pentazocina. Todas estas sustancias producen analgesia y euforia, además de dependencia física cuando se toman en dosis lo bastante elevadas por periodos prolongados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La prevalencia anual de 0.1% de dependencia a la heroína en Estados Unidos sólo representa un tercio de la tasa de abuso de opiáceos con prescripción y es mucho menor a la tasa de 2% de dependencia de la morfina en algunas partes de Asia. Desde 2007, los opiáceos por prescripción rebasaron a la mariguana como la sustancia ilegal más frecuente con la que inician el abuso los adolescentes.

Efectos agudos

Todos los opiáceos tienen los siguientes efectos en el SNC: sedación, euforia, disminución de la percepción dolorosa, menor impulso respiratorio y vómito. Las dosis más altas reducen en grado notorio la respiración y causan bradicardia, miosis, estupor y coma. Además, los adulterantes empleados para "cortar" las drogas callejeras (quinina, fenacetina, estricnina, antipirina, cafeína, leche en polvo) pueden causar daño neurológico permanente, como neuropatía periférica, ambliopía, mielopatía y leucoencefalopatía; los adulterantes también pueden provocar una reacción parecida a una "alergia" caracterizada por disminución del estado de alerta, edema pulmonar con espuma y elevación del recuento de eosinófilos.

Efectos crónicos

La tolerancia y la abstinencia son frecuentes con el uso diario y crónico después de seis a ocho semanas, según sean la dosis y la frecuencia; la cantidad siempre creciente de la droga necesaria para mantener los efectos eufóricos y evitar la molestia de la abstinencia acentúan en sumo grado la dependencia una vez que se inició.

Abstinencia

La abstinencia produce náusea y diarrea, tos, lagrimeo, midriasis, rinorrea, diaforesis, sacudidas musculares, piloerección, fiebre, taquipnea, hipertensión, dolor corporal difuso, insomnio y bostezos.

Con los opiáceos de acción más corta, como la heroína, morfina u oxicodona, los signos de abstinencia comienzan ocho a 16 h después de la última dosis, alcanzan su intensidad máxima a las 36 a 72 h y ceden en cinco a ocho días. Con los opiáceos de acción más prolongada, como la metadona, la abstinencia comienza varios días después de la última dosis, alcanza su punto máximo en siete a 10 días en algunos casos, y dura varias semanas.

TRATAMIENTO ABUSO DE NARCÓTICOS

SOBREDOSIS

- Las dosis altas de opiáceos pueden ser letales, ya sea que se tomen como intento suicida o en forma accidental cuando se juzga mal la potencia. La toxicidad es inmediata después de la administración intravenosa (IV) y luego de un retraso variable después de la ingestión oral. Los síntomas incluyen miosis, respiración superficial, bradicardia, hipotermia y estupor o coma.
- El tratamiento de la sobredosis requiere apoyo de las funciones vitales, incluida la intubación en caso necesario.
- El antagonista opiáceo naloxona se administra en dosis de 0.4 a 2 mg IV o IM, con respuesta esperada en 1 o 2 min; es probable que se requieran dosis repetidas durante 24 a 72 h, según sea el fármaco de la sobredosis.

ABSTINENCIA

- Los opiáceos de acción prolongada, como la metadona o la buprenorfina, pueden usarse para tratar la abstinencia y lograr la desintoxicación mediante la reducción lenta de la dosis durante semanas o meses. La buprenorfina produce menos síntomas de abstinencia que la metadona, pero no parece tener mejores resultados.
- Varios agonistas adrenérgicos α_2 alivian la abstinencia de opioides y logran la desintoxicación mediante la supresión de la actividad noradrenérgica central. La clonidina y lofexidina se usan a menudo por VO en tres o cuatro dosis diarias.
- La desintoxicación rápida de opiáceos puede lograrse con naltrexona combinada con un agonista adrenérgico α_2. La tasa de conclusión del tratamiento es elevada. La desintoxicación de opioides ultrarrápidos utilizando anestésicos es una extensión de este método, pero es un método muy controversial a causa de los riesgos médicos, que incluyen la posibilidad de muerte.

MANTENIMIENTO OPIOIDE

- El mantenimiento con metadona es una medida terapéutica común para el tratamiento de la adicción a los opiáceos. La metadona es un opioide de acción prolongada con dosis óptimas de 80 a 150 mg al día (con aumento gradual).
- También puede usarse el agonista parcial buprenorfina. Tiene varias ventajas que incluyen bajo peligro de sobredosis, desintoxicación potencialmente más fácil respecto de la metadona y un probable efecto de techo en el que las dosis más altas no incrementan la euforia. En Estados Unidos, los médicos de atención primaria pueden prescribir buprenorfina; esto podría mejorar el acceso y la calidad del tratamiento.

ANTAGONISTAS OPIÁCEOS PARA LA DEPENDENCIA DE OPIOIDES

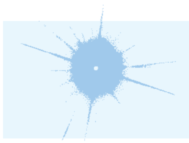
- El razonamiento es que el bloqueo de la acción de los opioides administrados por el sujeto extingue al final el hábito; no es bien aceptado por muchos pacientes.
- La naltrexona puede aplicarse tres veces a la semana (dosis de 100 a 150 mg); existe una forma de depósito para inyección mensual que mejora la observancia terapéutica, la retención y reduce el consumo de opioides.

PROGRAMAS SIN FÁRMACOS

- Los tratamientos sin fármacos en instalaciones hospitalarias, residenciales o ambulatorias tienen malos resultados a uno y cinco años en comparación con la farmacoterapia; las excepciones son los programas residenciales con seis a 18 meses de duración, que requieren la inclusión completa en un sistema regimentado.

PREVENCIÓN

La prevención del abuso de opiáceos es un desafío crucial para los médicos. Las fuentes más frecuentes de opiáceos para los adolescentes en Estados Unidos son los familiares, no los traficantes de drogas ni la internet. Con la excepción de individuos con enfermedades en etapa terminal, los médicos deben vigilar cuidadosamente el consumo de opioides en pacientes, manteniendo las dosis tan bajas como sea práctico y administrándolas sólo por periodos breves, conforme sea necesario con base en la intensidad del dolor. Los pacientes deben disponer de cualquier opiáceo restante después del tratamiento. Los médicos deben vigilar su propio riesgo de abuso y dependencia de opioides, y nunca deben prescribirse estos fármacos a sí mismos.



Para una revisión más detallada, véase Kosten TR, Haile CN: Trastornos relacionados con opioides, cap. 468e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

201 Detección sistemática y prevención de enfermedades

Un objetivo primordial de la atención de la salud es prevenir las enfermedades o detectarlas en una etapa tan temprana que las intervenciones sean más eficaces. En general, la detección sistemática consigue el mayor efecto cuando se aplica a trastornos relativamente comunes que poseen una gran morbilidad y un periodo de latencia prolongado. La detección temprana de las enfermedades tiene la capacidad de reducir la morbilidad y la mortalidad; sin embargo, la detección sistemática de individuos asintomáticos representa algunos riesgos. Los resultados positivos falsos pueden llevar a solicitar pruebas de laboratorio innecesarias y procedimientos cruentos, además de incrementar la ansiedad de los pacientes. Se han ideado varias medidas para valorar mejor las ventajas potenciales de la detección sistemática y las intervenciones preventivas:

- Número necesario de sujetos que debe someterse a pruebas de detección sistemática a fin de modificar el pronóstico en un individuo.
- Efecto absoluto de la detección sistemática en la enfermedad (p. ej., vidas salvadas por millar de personas sometidas a detección).
- Efecto relativo de la detección sistemática sobre el pronóstico de la enfermedad (p. ej., el porcentaje de reducción de las muertes).
- Costo por año de vida salvada.
- Incremento de la esperanza de vida promedio para una población.

Como parte de una valoración sistemática de la salud, la anamnesis debe incluir el empleo de fármacos, alergias, vacunación, antecedentes alimentarios, consumo de alcohol y tabaco, prácticas sexuales, prácticas seguras (uso de cinturón de seguridad y casco, posesión de armas) y antecedentes familiares completos. Las mediciones sistemáticas deben incluir valoraciones de talla, peso, índice de masa corporal y presión arterial. También se debe considerar la detección sistemática de violencia doméstica y depresión.

El asesoramiento por profesionales de la salud debe ofrecerse en las consultas de atención a la salud. El consumo de tabaco y alcohol, el tipo de alimentación y el ejercicio representan una gran parte de los factores que influyen en las muertes prevenibles. Aunque los cambios en la conducta son a menudo difíciles de lograr, es conveniente señalar que los estudios muestran que incluso el asesoramiento breve (<5 min) en relación con el tabaco por parte de los médicos trae consigo una tasa elevada de interrupción del tabaquismo a largo plazo. Se deben ofrecer también instrucciones acerca de la autoexploración (p. ej., piel, mama y testículos) durante las consultas de prevención.

En el cuadro 201-1 se enuncian las principales causas de mortalidad específicas para la edad y las medidas preventivas correspondientes. En el cuadro 201-2 se indican las recomendaciones formales de la *Preventive Services Task Force* de Estados Unidos.

Además de las recomendaciones generales aplicables a todas las personas, la detección de enfermedades específicas y las medidas preventivas deben individualizarse con base en los antecedentes familiares, antecedentes de viajes o antecedentes laborales. Por ejemplo, cuando existe un antecedente familiar significativo de cáncer mamario, colónico o prostático, es prudente iniciar la detección unos 10 años antes de la edad del diagnóstico de cáncer en el familiar que lo haya desarrollado a menor edad.

También pueden encontrarse recomendaciones específicas para la prevención de las enfermedades en los capítulos siguientes: "Prevención de las enfermedades cardiovasculares" (cap. 202), "Prevención y detección temprana del cáncer" (cap. 203), "Adicción a la nicotina" (cap. 204) y "Salud de la mujer" (cap. 205).

CUADRO 201-1 Causas de mortalidad específicas de la edad y opciones preventivas correspondientes

Grupo de edad	Principales causas de mortalidad específicas de la edad	Intervenciones de detección preventiva que deben considerarse para cada población específica
15-24	1. Accidentes 2. Homicidios 3. Suicidio 4. Cáncer 5. Cardiopatía	• Asesoría sobre el empleo sistemático del cinturón de seguridad, cascos para ciclistas/motociclistas/otros vehículos (1) • Asesoría sobre dieta y ejercicio (5) • Descripción de los peligros que implica el consumo de alcohol mientras se conduce, nada o navega (1) • Inquirir acerca del estado de vacunación (tétanos, difteria, tos ferina, hepatitis B, MMR, varicela, meningitis y HPV) • Preguntar sobre el uso o posesión de armas (2,3) • Valorar el antecedente de abuso de drogas, incluido el alcohol (2,3) • Detección sistemática de violencia doméstica (2,3) • Detección sistemática de depresión o ideas suicidas/homicidas (2,3) • Frotis de Papanicolaou para la detección de cáncer cervicouterino; comentar la prevención de STD (4) • Autoexploración recomendada de piel, mama y testículos (4) • Recomendar no exponerse a la luz UV y emplear filtros solares en forma regular (4) • Medición de la presión arterial, talla, peso e índice de masa corporal (5) • Describir los riesgos para la salud que implica el consumo de tabaco, destacar aspectos estéticos y económicos para mejorar las tasas de suspensión del hábito en fumadores más jóvenes (4,5) • Detección sistemática de *Chlamydia* y asesoramiento anticonceptivo para mujeres sexualmente activas • Pruebas para VIH, hepatitis B y sífilis si hay conducta sexual de alto riesgo o algún antecedente de STD

(*continúa*)

CUADRO 201-1 Causas de mortalidad específicas de la edad y opciones preventivas correspondientes (*Continúa*)

Grupo de edad	Principales causas de mortalidad específicas de la edad	Intervenciones de detección preventiva que deben considerarse para cada población específica
25-44	1. Accidentes 2. Cáncer 3. Cardiopatía 4. Suicidio 5. Homicidios 6. VIH	*Todo lo anterior más lo siguiente:* • Insistir en el tabaquismo, alentar la suspensión en cada consulta (2,3) • Obtener antecedentes familiares detallados de neoplasias malignas y comenzar el programa de detección sistemática/prevención en una fase temprana si el paciente tiene un riesgo significativamente mayor (2) • Valorar todos los factores de riesgo cardiacos (como la detección sistemática para diabetes e hiperlipidemia) y considerar la prevención primaria con ácido acetilsalicílico en individuos con más de 3% de riesgo de episodio vascular a cinco años (3) • Valorar el abuso crónico de alcohol, los factores de riesgo para la hepatitis vírica u otros riesgos de sufrir hepatopatía crónica • Comenzar la detección sistemática de cáncer de mama con mamografía a los 40 años de edad (2)
45-64	1. Cáncer 2. Cardiopatía 3. Accidentes 4. Diabetes mellitus 5. Enfermedad vascular cerebral 6. Enfermedades de vías respiratorias bajas crónicas 7. Hepatopatías crónicas y cirrosis 8. Suicidio	• Considerar la detección sistemática de cáncer prostático con PSA anual y tacto rectal a los 50 años de edad (o tal vez antes en estadounidenses de raza negra o pacientes con antecedente familiar) (1) • Mamografía de detección a los 50 años de edad (1) • Considerar la detección sistemática de cáncer colorrectal a los 50 años de edad con pruebas de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible o colonoscopia (1) • Revalorar el estado de vacunación a los 50 años de edad y prestar especial atención a las vacunas contra *Streptococcus pneumoniae*, gripe, tétanos y hepatitis vírica • Vacunación contra herpes zoster a los 60 años de edad • Considerar la detección sistemática de coronariopatía en pacientes con riesgo más alto (2,5)

(*continúa*)

CUADRO 201-1 Causas de mortalidad específicas de la edad y opciones preventivas correspondientes (*Continúa*)

Grupo de edad	Principales causas de mortalidad específicas de la edad	Intervenciones de detección preventiva que deben considerarse para cada población específica
≥65	1. Cardiopatía 2. Cáncer 3. Enfermedad vascular cerebral 4. Enfermedades crónicas de las vías respiratorias bajas 5. Enfermedad de Alzheimer 6. Gripe y neumonía 7. Diabetes mellitus 8. Nefropatía 9. Accidentes 10. Septicemia	*Todo lo anterior más lo siguiente:* • Insistir en el tabaquismo, promover su suspensión en cada consulta (1,2,3) • Ecografía en una ocasión para AAA en varones de 65 a 75 años que han fumado alguna vez • Considerar las pruebas funcionales pulmonares en todos los fumadores a largo plazo para valorar la presentación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4,6) • Vacunar a todos los fumadores contra la gripe y *S. pneumoniae* a los 50 años de edad (6) • Detección sistemática de osteoporosis en todas las posmenopáusicas (y en todos los varones con factores de riesgo) • Confirmar el estado de vacunación a los 65 años de edad, con énfasis en la gripe y *S. pneumoniae* (4,6) • Detección sistemática de demencia y depresión (5) • Detección sistemática de problemas visuales y auditivos, cuestiones de seguridad en el hogar y abuso del anciano (9)

Nota: los números que aparecen entre paréntesis se refieren a aspectos de riesgo en la columna de mortalidad afectada por la intervención específica.
Abreviaturas: AAA, aneurisma de la aorta abdominal; HPV, virus del papiloma humano; MMR, sarampión-parotiditis-rubeola; PSA, antígeno prostático específico; STD, enfermedades de transmisión sexual.

CUADRO 201-2 Servicios clínicos preventivos para adultos con riesgo normal, recomendados por la *U.S. preventive services task force*

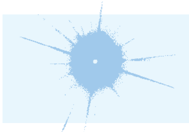
Prueba o trastorno	Población[a], años	Frecuencia
Aneurisma de la aorta abdominal (ecografía)	Varones de 65 a 75 que han fumado alguna vez	Una vez
Inmunización en el adulto		
Virus del papiloma humano (HPV)	Hasta los 26 años de edad	Si no se realizó antes
Gripe	>50	Cada año
Sarampión, parotiditis, rubeola (MMR)	Mujeres, en edad de procrear	Una dosis
Neumocócica	>65	Una dosis
Tétanos-difteria (Td)	>18	Cada 10 años
Varicela (VZV)	Sólo susceptibles, >18	Dos dosis
Zóster	>60	Una dosis

(*continúa*)

CUADRO 201-2 Servicios clínicos preventivos para adultos con riesgo normal, recomendados por la *U.S. preventive services task force* (*Continuación*)

Prueba o trastorno	Población[a], años	Frecuencia
Consumo de alcohol	>18	En forma periódica
Presión arterial, talla y peso	>18	En forma periódica
Cáncer mamario (mamografía y exploración clínica de la mama)[a]	Mujeres de 50 a 75 años	Cada dos años
Cáncer cervicouterino[c]		
Estudio de Papanicolaou	Mujeres de 21 a 65 años	Cada tres años
Estudio de Papanicolaou y prueba de HPV	Mujeres de 30 a 65 años	Cada cinco años si HPV es negativo
Chlamydia/gonorrea	Mujeres con vida sexual activa <25 años	Se desconoce
Colesterol	Varones >35	Cada 5 años
	Mujeres >45	Cada 5 años
Cáncer colorrectal[a]	50 a 75	
sangre oculta en heces o		Cada año
sigmoidoscopia		Cada 5 años
o colonoscopia		Cada 10 años
Depresión	Todos los adultos	En forma periódica[b]
Diabetes	>45 o antes, si hay factores de riesgo adicionales	Cada 3 años
Hepatitis C	Adultos nacidos entre 1945 y 1965	Una vez
HIV	15 a 65 años	Una vez
Violencia intrafamiliar	Mujeres en edad fértil	Se desconoce
Obesidad (BMI)	Todos los adultos	Se desconoce
Osteoporosis	Mujeres >65; >60 en riesgo	No se conoce
Visión, audición	>65	En forma periódica

[a] Se lleva a cabo la detección sistemática antes y con más frecuencia cuando hay un antecedente familiar de consideración. Los estudios con asignación al azar y comparativos han documentado que las pruebas de sangre oculta en heces (FOBT) confieren una reducción de 15 a 30% de la mortalidad por cáncer colónico. Aunque no se han realizado estudios con asignación al azar para sigmoidoscopia o colonoscopia, los estudios de casos y testigos bien diseñados indican una eficacia similar o mayor en relación con las FOBT.
[b] Si se cuenta con apoyo del personal.
[c] En el futuro, la frecuencia del frotis de Papanicolaou puede depender de las pruebas de HPV y la vacuna de HPV.
Nota: el antígeno prostático específico (PSA) puede reconocer cáncer de próstata en etapas tempranas, pero la evidencia no es conclusiva acerca de mejorar los resultados de salud. Diversas organizaciones de profesionales recomiendan el PSA y se practica con regularidad en la práctica clínica, si bien en la actualidad no lo recomienda la *U.S. Preventive Services Task Force*.
Fuente: adaptado a partir de U.S. Preventive Services Task Force, *Guide to Clinical Prevention Services*, 2010-2011. *www.ahrg.gov/clin/pocketgd.htm*.



Para una revisión más detallada, véase Armstrong K, Martin GJ: Detección sistemática y prevención de enfermedades, cap. 4, p. 26, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

202 Prevención de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de muerte en el mundo; la prevención se enfoca en los factores de riesgo aterosclerótico que son modificables (cuadro 202-1). Si estas características se identifican y controlan, el índice ulterior de episodios cardiovasculares disminuye.

FACTORES DE RIESGO ESTABLECIDOS

Tabaquismo

El tabaquismo incrementa la incidencia de cardiopatía coronaria (CHD) y su mortalidad. Los estudios de observación demuestran que dejar de fumar reduce el riesgo excesivo de episodios coronarios en el lapso de meses; después de tres a cinco años, el riesgo desciende hasta el de cualquier individuo que nunca ha fumado. Es importante preguntar a los pacientes en forma regular si fuman y, en caso afirmativo, iniciar el asesoramiento y, si es necesario, el tratamiento farmacológico para ayudarlo a dejar de fumar.

Trastornos de lípidos

(Cap. 178) Tanto las LDL altas como las HDL reducidas se acompañan de episodios cardiovasculares. El incremento de 1 mg/100 mL de las LDL séricas se correlaciona con un aumento de 2 a 3% del riesgo de cardiopatía coronaria; cada 1 mg/100 mL que disminuyen las HDL se eleva el riesgo de 3 a 4%. El perfil de lípidos en ayuno en adultos debe incluir colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL (calculados o medidos directamente). Las medidas alimentarias o farmacológicas dependen de la presencia de coronariopatía o el riesgo de sufrirla; el tratamiento debe ser más enérgico en los individuos con coronariopatía establecida y en los que tienen un "riesgo equivalente" (p. ej., diabetes mellitus). Las guías actuales de la *American Heart Association/American College of Cardiology* recomiendan el tratamiento con estatinas para cuatro grupos específicos de pacientes con alto riesgo (cuadro 202-2). A los individuos que sólo tienen HDL reducidas se les debe alentar a realizar algunos cambios saludables en el estilo de vida: renunciar al tabaquismo, perder peso y aumentar la actividad física (cap. 178).

Hipertensión

(Cap. 117) La presión sistólica o diastólica mayor de la cifra "óptima" de 115/75 mmHg se vincula con incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares; cada 20 mmHg por arriba de la presión sistólica, o 10 mmHg de la diastólica, duplica el riesgo. El tratamiento de la hipertensión reduce el riesgo de apoplejías, insuficiencia cardiaca congestiva y episodios de cardiopatía coronaria; el objetivo general es una BP <140/85 mmHg. Asimismo, el tratamiento antihipertensivo redu-

CUADRO 202-1 Factores de riesgo establecidos de aterosclerosis
Factores de riesgo modificables
Tabaquismo
Dislipidemias (↑LDL o ↓HDL)
Hipertensión
Diabetes mellitus
Obesidad
Vida sedentaria
Factores de riesgo no modificables
Cardiopatía coronaria temprana en familiares de primer grado (edad <55 en varones, <65 en mujeres)
Edad (varones ≥45 años; mujeres ≥55 años)
Sexo masculino

ce el índice de episodios cardiovasculares en los ancianos con hipertensión sistólica aislada (sistólica ≥140, pero diastólica <90).

Para conocer los tratamientos antihipertensivos recomendados, véase el capítulo 117. Los pacientes con "prehipertensión" (presión sistólica de 120 a 139 mmHg o presión diastólica de 80 a 89 mmHg), deben recibir asesoramiento sobre las modificaciones saludables en el estilo de vida, como las que se enumeran a continuación (p. ej., alimentación con poca grasa y abundantes verduras y frutas, reducción ponderal en caso de sobrepeso, aumento de la actividad física, menor consumo excesivo de alcohol).

Diabetes mellitus/resistencia a la insulina/síndrome metabólico

(Caps. 118 y 173.) Los diabéticos sucumben a menudo a un problema cardiovascular. Su concentración de LDL casi siempre es normal, pero las partículas de las LDL son menores, más densas y más aterógenas; con frecuencia las concentraciones de HDL están reducidas y las de los triglicéridos elevadas. La regulación estricta de la glucemia sérica en los diabéticos de tipo 2 reduce las complicaciones diabéticas microvasculares (retinopatía, nefropatía), pero no se ha demostrado que reduzca los episodios macrovasculares (coronariopatía, apoplejía). Sin embargo, el tratamiento satisfactorio de los factores de riesgo en los diabéticos (p. ej., dislipidemias e hipertensión) *sí* reduce de forma considerable los episodios cardiovasculares y se debe aplicar de forma enérgica. El tratamiento con estatinas debe utilizarse para reducir el riesgo vascular en diabéticos (cuadro 202-2), incluso si el paciente no tiene síntomas de CAD.

Los individuos sin diabetes manifiesta pero con "síndrome metabólico" (que es la combinación de resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión, hipertrigliceridemia, HDL reducida; cap. 118), también tienen un riesgo elevado de sufrir episodios cardiovasculares. En ellos son muy importantes el asesoramiento alimenticio, la reducción de peso y el aumento de la actividad física para reducir la prevalencia de este síndrome.

Sexo masculino/posmenopausia

El riesgo coronario es más elevado en los varones que en las mujeres premenopáusicas de la misma edad, pero el riesgo femenino se acelera después de la menopausia. El tratamiento de sustitución estrogénica reduce las LDL e incrementa las HDL en las posmenopáusicas, y en varios estudios de observación se ha relacionado una disminución de los episodios coronarios. Sin embargo, los estudios clínicos prospectivos no apoyan estos beneficios y no se debe prescribir el tratamiento de sustitución hormonal con la finalidad de atenuar el riesgo cardiovascular, sobre todo en ancianas.

CUADRO 202-2 Grupos recomendados para recibir tratamiento con estatinas

Grupo	Recomendación
Enfermedad aterosclerótica clínica (ASCVD)	Tratamiento de alta intensidad con estatinas[a]
Colesterol LDL ≥190 mg/100 mL	Tratamiento de alta intensidad con estatinas[a]
Diabéticos (edad de 40 a 75 años, LDL de 70 a 189 mg/100 mL) con	
Riesgo cardiaco a 10 años[c] ≥7.5%	Tratamiento de alta intensidad con estatinas[a]
Riesgo cardiaco a 10 años[c] <7.5% sin ASCVD establecida	Tratamiento con estatinas de intensidad moderada[b]
Los diabéticos (edad de 40 a 75 años, LDL de 70 a 189 mg/100 mL)	
con riesgo cardiaco a 10 años[c] ≥ 7.5%	Tratamiento con estatinas de intensidad moderada[b]

[a] Atorvastatina, 40 a 80 mg por día o rosuvastatina, 20 a 40 mg/día; para edades ≥75 años o si existe riesgo de efectos adversos con la administración de estatinas, considérese el tratamiento con estatinas de intensidad moderada.
[b] Atorvastatina, 10 a 20 mg/día, rosuvastatina, 5 a 10 mg por día o simvastatina, 20 a 40 mg/día.
[c] El riesgo de ASCVD puede calcularse utilizando una calculadora disponible la dirección electrónica *http://my.americanheart.org/cvriskcalculator*.

FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

Se estudian de manera selectiva en los individuos que carecen de los factores de riesgo habituales ya mencionados, pero que padecen una vasculopatía precoz o tienen antecedentes familiares importantes de vasculopatía temprana.

Homocisteína

Existe una correlación gradual entre la homocisteína sérica y el riesgo de padecer episodios cardiovasculares y apoplejía. Los complementos de ácido fólico y otras vitaminas B disminuyen la concentración sérica, pero no se ha demostrado en los estudios clínicos prospectivos que el tratamiento reduzca los episodios cardiacos.

Inflamación

Algunos indicadores séricos de inflamación, como la proteína C reactiva ultrasensible, se correlacionan con el riesgo de padecer episodios coronarios. La proteína C reactiva pronostica en forma prospectiva el riesgo de sufrir infarto del miocardio y los resultados después de un síndrome coronario agudo; en la actualidad se estudia su utilidad y función en la prevención como factor de riesgo independiente.

Los beneficios potenciales de la valoración de otros factores de riesgo incipientes [p. ej., lipoproteína(a), fibrinógeno] no se han comprobado y son motivo de controversia.

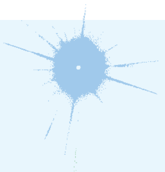
PREVENCIÓN

Tratamiento antitrombótico en la prevención primaria

La causa más frecuente de los episodios coronarios agudos es la trombosis en el sitio de la placa aterosclerótica rota. En estudios de prevención primaria se ha observado que la administración de una dosis reducida de ácido acetilsalicílico durante un tiempo prolongado disminuye el riesgo del primer infarto de miocardio en los varones y el riesgo de apoplejía en las mujeres. La *American Heart Association* recomienda administrar ácido acetilsalicílico (75 a 160 mg diarios) en varones y mujeres con riesgo cardiovascular alto (esto es, según los criterios del estudio Framingham, en varones con ≥10% de riesgo a 10 años o en mujeres con ≥20% de riesgo a 10 años).

Modificaciones del estilo de vida

Es importante alentar el desarrollo de hábitos saludables de ejercicio (>30 min de actividad física de moderada intensidad al día) y una alimentación sana (poca grasa saturada y trans; dos o tres raciones de pescado por semana para asegurar el consumo suficiente de ácidos grasos ω-3; equilibrio entre el consumo y el gasto de calorías). Además, es importante que el consumo de etanol sea moderado (no más de una a dos bebidas alcohólicas por día).



Para una revisión más detallada, véase Libby P: Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis, cap. 291e; Gaziano TA, Gaziano JM: Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares, cap. 266e; y Armstrong K, Martin GJ: Detección sistemática y prevención de enfermedades, cap. 4, p. 26, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

203 Prevención y detección temprana del cáncer

Una de las funciones más importantes de la medicina es prevenir las enfermedades o bien detectarlas de manera temprana para que el tratamiento sea más eficaz. Todavía no se conocen todos los factores de riesgo del cáncer. Sin embargo, las personas pueden controlar numerosos factores que incremen-

CUADRO 203-1 Factores del estilo de vida que reducen el riesgo de padecer cáncer
No consumir algún producto del tabaco
Conservar un peso saludable; alimentarse con una dieta equilibrada;[a] conservar el equilibrio calórico
Hacer ejercicio cuando menos tres veces por semana
No exponerse al sol
Evitar el consumo excesivo de alcohol
Practicar el sexo seguro; usar condones

[a] No se ha definido con precisión, pero las recomendaciones actuales incluyen cinco raciones de frutas y verduras por día, 25 g de fibra y <30% de las calorías de grasa.

tan el riesgo. Algunos de estos factores se describen en el **cuadro 203-1**. Cada consulta constituye una oportunidad para instruir y reforzar los elementos que conforman un estilo de vida sano.

La detección sistemática del cáncer en la población de individuos asintomáticos con un riesgo promedio es un tema complejo. Para ser de utilidad, la detección sistemática debe identificar a la enfermedad durante un estadio en el que sea más fácil de curar respecto de cuando aparecen los síntomas. En el caso de los cánceres de cuello uterino y colon se ha demostrado que la detección sistemática salva la vida; empero, para otros tumores los beneficios son menos evidentes. En ocasiones, dicha detección es nociva; el estudio de detección sistemática o las pruebas que se llevan a cabo para comprobar un resultado positivo de ese estudio o los tratamientos utilizados para la enfermedad de fondo generan complicaciones. Además, algunas veces los resultados falsos positivos afectan de modo adverso la calidad de vida. Otras veces, la evaluación de los recursos utilizados para la detección sistemática tiene sesgos y debe sustentarse en estudios prospectivos con asignación al azar. El *sesgo de anticipación diagnóstica* es el que ocurre cuando el diagnóstico no afecta la evolución natural de la enfermedad, pero el paciente se diagnostica en una etapa más incipiente de lo normal; por tanto, el enfermo conoce el diagnóstico más años de su vida. El *sesgo de duración* de la enfermedad tiene lugar cuando se reconoce un cáncer de crecimiento lento que quizá nunca se habría diagnosticado. El *sobrediagnóstico* es una variedad del sesgo de duración de la enfermedad en la que el cáncer se identifica cuando no se halla en crecimiento y no modifica el tiempo de supervivencia. El *sesgo de selección* es el que se refiere al hecho de que los voluntarios sometidos a estudios de detección sistemática difieren de la población general. Algunos voluntarios tienen antecedentes familiares que en realidad incrementan su riesgo y otros llevan una vida más sana, lo que puede modificar el resultado.

Los diversos grupos que evalúan y recomiendan las guías para la detección han utilizado distintos criterios para sus recomendaciones (**cuadro 203-2**). Todavía no hay consenso debido a la falta de información sobre la supervivencia en numerosas enfermedades. En particular, vale la pena mencionar cuatro áreas:

1. *Cáncer de próstata:* la concentración del antígeno prostático específico (PSA) aumenta en el cáncer de próstata, pero al parecer numerosos cánceres identificados no son letales. No se ha demostrado que la detección del PSA mejore la supervivencia. Se encuentran en fase de investigación mejores pruebas (sobre todo con el uso de la diferencia entre el antígeno prostático unido y el libre y la velocidad con que se incrementa) para distinguir los cánceres letales de los que no lo son. Las pruebas genéticas no han proporcionado diferenciación útil.
2. *Cáncer mamario:* la información sobre la mamografía anual corrobora que debe utilizarse en mujeres >50 años. Sin embargo, los beneficios en las mujeres de 40 a 49 años son bastante pequeños. Existe un estudio que demuestra ciertas ventajas para las mujeres que se someten a la detección sistemática a partir de los 40 años y que aparece 15 años después; sin embargo, no se sabe si este beneficio también se obtendría si se iniciara la detección sistemática a los 50 años. Las mujeres entre 40 y 49 años de edad tienen una incidencia mucho menor de cáncer mamario y un índice mayor de resultados falsos positivos en la mamografía. Casi 50% de las mujeres sometidas a esa detección en la quinta década de la vida tendrá un resultado falso positivo. En la actualidad se idean nuevos métodos de detección.
3. *Cáncer de colon:* se considera que la búsqueda anual de sangre oculta en heces después de los 50 años de edad es de utilidad. El método ideal para reconocer cáncer colorrectal es la colonoscopia, pero es un estudio costoso y no se ha demostrado que sea rentable en las personas asintomáticas.

CUADRO 203-2 Recomendaciones de detección para sujetos asintomáticos que no saben si se encuentran en alto riesgo para una enfermedad dada[a]

Tipo de cáncer	Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS
Mama	Autoexploración mamaria	"D"	Mujeres ≥20 años: la autoexploración mamaria es una opción
	Exploración mamaria clínica	Mujeres ≥40 años: "I" (prueba sola, sin mamografía)	Mujeres de 20 a 39 años: realizar cada 3 años Mujeres ≥40 años: realizar cada año
	Mamografía	Mujeres de 40 a 49 años: la decisión debe individualizarse, tomar en cuenta el contexto ("C") Mujeres de 50 a 74 años: cada 2 años ("B") Mujeres ≥75 años: ("I")	Mujeres de 40 años o más: detección anual en tanto la mujer se encuentra en buen estado de salud
	Imagen por resonancia magnética (MRI)	"I"	Mujeres con riesgo vitalicio >20% de cáncer mamario. Detección anual con MRI más mamografía. Mujeres con riesgo vitalicio de 15 a 20% de cáncer mamario: discutir la opción de MRI más mamografía cada año Mujeres con riesgo vitalicio <15% de cáncer mamario: no realizar MRI anual
Cervicouterino	Papanicolaou (citología)	Mujeres de 21 a 65 años: detección cada tres años ("A") Mujeres <21 años: "D" Mujeres >65 años con Papanicolaou reciente normal y adecuado: "D"	Mujeres de 21 a 29 años: detección cada tres años Mujeres de 30 a 65 años: un método aceptable consiste en realizar estudios citológicos cada tres años (véase adelante la prueba de HPV) Mujeres <21 años: sin detección mujeres >65 años: no es necesario realizar estudios de detección después de una detección negativa previa, adecuada
		Mujeres después de histerectomía total por causas no malignas: "D"	Mujeres con histerectomía total por causas no malignas: no realizar

(*continúa*)

CUADRO 203-2 Recomendaciones de detección para sujetos asintomáticos que no saben si se encuentran en alto riesgo para una enfermedad dada (*Continuación*)

Tipo de cáncer	Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS
	Prueba de HPV	Mujeres de 30 a 65 años: realizar la detección en combinación con citología cada cinco años si la mujer desea prolongar el intervalo entre los estudios de detección (véase antes la prueba de Papanicolaou) ("A") Mujeres <30 años: "D" Mujeres >65 años con detección previa de Papanicolaou normal, adecuada: "D" Mujeres después de histerectomía total por causas no neoplásicas: "D"	Mujeres de 30 65 años: El método preferido consiste en realizar la detección con HPV y prueba simultánea con citología cada cinco años (véase prueba de Papanicolaou, antes) Mujeres <30 años: No realizar la prueba de HPV Mujeres >65 años: No realizar la detección después de un estudio previo negativo adecuado Mujeres después de histerectomía total por causas no cancerosas: no realizar la detección
Colorrectal	Sigmoidoscopia	Adultos de 50 a 75 años: cada año con FOBT de alta sensibilidad ("A")[b] Adultos de 76 a 85 años: "C" Adultos ≥ 85 años: "D"	Adultos ≥ 50 años: detección cada año
	Prueba de sangre fecal oculta (FOBT)	Adultos de 50 a 75 años: cada 10 años ("A") Adultos de 76 a 85 años: "C" Adultos ≥ 85 años: "D"	Adultos ≥ 50 años: detección cada 10 años
	Colonoscopia	Adultos de 50 a 75 años: cada 10 años ("A") Adultos de 76 a 85 años: "C" Adultos ≥ 85 años: "D"	Adultos ≥ 50 años: detección, pero con intervalo incierto
	Prueba de DNA fecal	"I"	Adultos ≥ 50 años: detección cada año
	Prueba inmunoquímica fecal (FIT)	"I"	Adultos ≥ 50 años: detección cada 5 años
	Colonografía por CT	"I"	Adultos ≥ 50 años: detección cada 5 años

(*continúa*)

CUADRO 203-2 Recomendaciones de detección para sujetos asintomáticos que no saben si se encuentran en alto riesgo para una enfermedad dada (*Continuación*)

Tipo de cáncer	Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS
Pulmón	Tomografía computarizada en dosis baja	Adultos de 55 a 80 años, con antecedente de tabaquismo ≥30 paquetes por año, que aún se encuentran fumando o que interrumpieron el tabaquismo en los últimos 15 años. Interrumpir una vez que la persona ha dejado de fumar por 15 años o si se desarrollan problemas de salud que limiten sustancialmente la esperanza de vida o la capacidad de realizar una cirugía pulmonar curativa: "B"	Mujeres y varones, de 55 a 74 años, con antecedente de tabaquismo ≥30 paquetes por año, que aún están fumando o que han dejado de fumar en los últimos 15 años: analizar los beneficios, limitaciones y riesgos potenciales de la detección; sólo realizar la detección en instituciones con el tipo correcto de equipo para CT, con gran experiencia o con especialistas muy calificados
Ovario	CA-125 Ecografía transvaginal	"D" "D"	No existe una prueba con precisión suficiente demostrada en la detección temprana de cáncer ovárico. Para mujeres con alto riesgo de cáncer ovárico con o sin síntomas persistentes inexplicados, puede ofrecerse la combinación de CA-125 y la ecografía transvaginal con exploración *pélvico*
Próstata	Antígeno prostático específico (PSA)	Varones, todas las edades: "D"	A partir de los 50 años de edad, los varones deben hablar con su médico sobre los aspectos a favor y en contra de realizar la prueba, de forma que pueden decidir cuál es la decisión correcta si desean realizar la prueba. Para todos los estadounidenses de raza negra o para aquellos individuos con padre o hermano con cáncer de próstata antes de los 65 años, los varones deben iniciar esta práctica a partir de los 45 años. La frecuencia con que deben realizarse la prueba dependerá de su concentración de PSA

(*continúa*)

CUADRO 203-2 Recomendaciones de detección para sujetos asintomáticos que no saben si se encuentran en alto riesgo para una enfermedad dada (*Continuación*)

Tipo de cáncer	Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS
	Tacto rectal (DRE)	Sin recomendaciones individuales	Al igual que para PSA, si los varones deciden realizar la prueba pueden realizarse la PSA en sangre con o sin tacto rectal
Piel	Exploración completa de la piel	"I"	Autoexploración mensual; estudio clínico como parte del examen regular relacionado con cáncer

[a] Resumen de los procedimientos de detección recomendados para la población general de la *U. S. Preventive Services Task Force* y la *American Cancer Society*. Estas recomendaciones se refieren a personas asintomáticas sin factores de riesgo, aparte de la edad o el género, para el trastorno en cuestión.
[b] Las recomendaciones de la USPSTF se definen de la siguiente manera: "A" la USPSTF recomienda el servicio, porque existe alta certeza de que ocurriera un beneficio neto sustancial; "B": la USPSTF recomienda el servicio porque existe una elevada certeza de que se obtendrán beneficios moderados o existe la certeza moderada de que ocurrirán beneficios sustanciales; "C": la USPSTF recomienda ofrecer de manera selectiva u ofrecer de manera selectiva este servicio a pacientes individuales con base en el juicio profesional y las preferencias del paciente; existe una certeza al menos moderada de que se obtendrá un beneficio neto pequeño; "D": la USPSTF no recomienda realizar el servicio porque existe una certeza moderada o alta de que no se obtendrán beneficios netos o bien, que los riesgos sobrepasan los beneficios; "I": la USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para valorar el equilibrio entre riesgos y beneficios de realizar el servicio.
Abreviaturas: ACS, *American Cancer Society*; USPSTF, *U.S. Preventive Services Task Force*.

4. *Cáncer pulmonar:* las radiografías de tórax y la citología de esputo en los fumadores permiten identificar más tumores incipientes; empero, de manera paradójica, estos pacientes no tienen una supervivencia más prolongada. La CT espiral con dosis baja realizada cada año por tres años reduce en 20% la muerte por cáncer pulmonar entre los fumadores de mayor edad, en comparación con la radiografía torácica anual.

   Sin embargo, 96% de las pruebas positivas es falso y la supervivencia general se mejora sólo en 6.7%.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER EN LOS GRUPOS DE ALTO RIESGO

CÁNCER DE MAMA

Algunos factores de riesgo son edad, menarca temprana, nuliparidad o primer embarazo tardío, índice de masa corporal alto, exposición a radiación antes de los 30 años de edad, tratamiento de sustitución hormonal, consumo de alcohol, antecedentes familiares, presencia de mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* y antecedente de cáncer mamario. Se han diseñado algunos modelos para valorar el riesgo y pronosticar la probabilidad de que una persona padezca cáncer mamario (véase *www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional#Section_627*).

Diagnóstico

Las imágenes de resonancia magnética constituyen un recurso más eficaz que la mamografía en mujeres con riesgo familiar de padecer cáncer mamario.

Acciones

Se ha demostrado que las mujeres cuyo riesgo es mayor de 1.66% en los siguientes cinco años tienen una reducción de 50% del cáncer mamario al consumir tamoxifeno o raloxifeno. En general, los inhibidores de la aromatasa han sido mejores que el tamoxifeno para el tratamiento adyuvante del cáncer mamario sensible a hormonas, y uno de ellos (exemestano) reduce en 65% el riesgo de cáncer mamario entre las mujeres posmenopáusicas con riesgo alto. Las mujeres con antecedentes familiares de consideración deben someterse a una prueba para buscar mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*. Las mutaciones en estos genes representan una probabilidad >80% de padecer cáncer mamario. La mastectomía bilateral profiláctica previene cuando menos 90% de estos cánceres, pero constituye una medida mucho más radical que el tratamiento habitual de la enfermedad. Además, la salpingooforectomía bilateral reduce el riesgo de cáncer ovárico y tubárico en cerca de 96% de las mujeres con mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2*.

CÁNCER COLORRECTAL

Algunos factores de riesgo son la alimentación con abundantes grasas saturadas y pocas frutas y verduras, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Otros factores de riesgo más importantes pero menos frecuentes son la enfermedad inflamatoria intestinal o ciertos trastornos genéticos como poliposis familiar (mutación autosómica dominante de la línea germinal en *APC*) y el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (mutaciones en los genes de DNA que reparan desequilibrios *hMSH2* y *hMLH1*).

Acciones

Por lo general, los pacientes con colitis ulcerosa y poliposis familiar se someten a una colectomía total. En el caso de la poliposis familiar, los antiinflamatorios no esteroideos reducen el número y tamaño de los pólipos. Son eficaces el celecoxib, el sulindac e incluso el ácido acetilsalicílico, y el primero ha recibido aprobación de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para esta indicación. Los complementos de calcio reducen la recurrencia de los adenomas, pero todavía no se sabe si el riesgo de padecer cáncer colorrectal también decrece y la supervivencia se prolonga. En el *Women's Health Study* se observó una reducción considerable del riesgo de cáncer colorrectal en mujeres que recibían tratamiento de sustitución hormonal, pero este beneficio se contrarrestó por el aumento de los episodios trombóticos y el cáncer mamario. En la actualidad se conducen estudios para valorar los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, con y sin inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico en otros grupos con riesgo.

CÁNCER PULMONAR

Algunos factores de riesgo son tabaquismo, exposición a radiaciones, asbesto y radón.

Acciones

La única medida eficaz para prevenirlo es dejar de fumar (cap. 204). Se hallan en investigación los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de los receptores de factor de crecimiento epidérmico. Los carotenoides, el selenio, los retinoides y el tocoferol α carecen de utilidad.

CÁNCER PROSTÁTICO

Algunos factores de riesgo son edad, antecedentes familiares y quizá el consumo de grasa en la alimentación. Los estadounidenses de raza negra tienen mayor riesgo de padecerlo. Esta enfermedad tiene una prevalencia muy alta y en las necropsias se descubre cáncer prostático en 70 a 80% de los varones mayores de 70 años.

Acciones

En un grupo de varones ≥55 años de edad con examen rectal normal y un antígeno prostático menor de 3 ng/mL, la administración diaria de finasterida redujo 25% la incidencia de cáncer prostático. Además, la finasterida previene el avance de la hiperplasia prostática benigna. No obstante, algunos varones manifiestan reducción de la libido como efecto colateral. El estadio, de acuerdo con la escala de Gleason de los tumores observados en varones que recibieron finasterida, fue un poco mayor que el de los testigos; sin embargo, la privación androgénica altera la morfología de las células y no se sabe si la escala de Gleason constituye un indicador confiable de malignidad tumoral ante una privación androgénica. La dutasterida, otro inhibidor de la reductasa 5α, tiene efectos similares. La FDA revisó los datos y concluyó que la disminución del riesgo se observa sobre todo en el grupo de pacientes con tumores de baja malignidad con riesgo indeterminado de cáncer prostático.

Surge un tumor adicional de grado alto por cada tres o cuatro tumores de grado bajo que se previenen. Se requiere un mayor seguimiento para confirmar si los tumores de grado alto que surgen con el tratamiento preventivo tienen la misma evolución agresiva que los desarrollados en ausencia del bloqueo hormonal preventivo.

CÁNCER CERVICOUTERINO

Algunos factores de riesgo son el inicio precoz de la vida sexual activa, las parejas sexuales múltiples, el tabaquismo y la infección con virus del papiloma humano tipos 16, 18, 45 y 56.

Acciones

La práctica regular de la citología vaginal permite detectar casi todos los casos de la lesión premaligna llamada *neoplasia intraepitelial cervical.* Si se deja sin tratamiento, esta lesión puede progresar a carcinoma *in situ* y cáncer cervicouterino invasor. Se trata por medio de escisión quirúrgica, crioterapia o tratamiento con láser, que es eficaz en 80% de los casos. El riesgo de recurrencia es más alto en las mujeres mayores de 30 años, aquéllas con infección previa con virus del papiloma humano y las que han recibido tratamiento por la misma razón. Una vacuna contiene antígenos de las cepas 6, 11, 16 y 18 y se ha demostrado que es absolutamente eficaz para prevenir la infección por esas cepas del virus del papiloma humano. Se recomienda administrar esta vacuna en toda mujer de nueve a 16 años de edad y puede prevenir hasta 70% de todos los cánceres cervicouterinos. La vacuna no es efectiva cuando la infección ya se estableció.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Algunos factores de riesgo son tabaquismo, alcoholismo y quizá infección por el virus del papiloma humano.

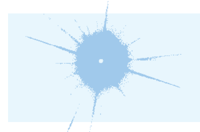
Acciones

La leucoplaquia bucal es la presencia de lesiones blanquecinas en la mucosa bucal y tiene una frecuencia de 1 a 2 por cada 1 000 personas; entre 2 y 3% de estos pacientes padecerá cáncer de cabeza y cuello. Entre 30 y 40% de los individuos experimenta regresión espontánea de la leucoplaquia bucal. El tratamiento con retinoide (ácido 13-*cis*-retinoico) incrementa este índice de regresión. La vitamina A induce la remisión completa en ~50% de los pacientes. El uso de retinoides en los individuos diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello y que recibieron tratamiento local definitivo no ha generado resultados constantes. En los primeros estudios se afirmaba que los retinoides prevenían la aparición de un segundo tumor primario, característica frecuente del cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, en los estudios grandes con asignación al azar no ha sido posible confirmar este beneficio. Se encuentran en curso otras investigaciones en las que se combinan retinoides y antiinflamatorios no esteroideos, con y sin inhibidores de los receptores de factor de crecimiento epidérmico.

ORIENTACIÓN DEL PACIENTE PARA LA DETECCIÓN PRECOZ

Es posible instruir a los pacientes para reconocer ciertos signos tempranos de alerta. La *American Cancer Society* ha identificado siete signos de alerta principales de cáncer:

- Un cambio en el hábito intestinal o vesical
- Una úlcera que no cicatriza
- Una hemorragia o secreción anormal
- Un tumor en la mama o en otra parte del cuerpo
- Indigestión crónica o disfagia
- Cambios evidentes de una verruga o lunar
- Tos o disfonía persistentes



Para una revisión más detallada, véase Crosswell JM, Brawley OW, Kramer BS: Prevención y detección temprana del cáncer, cap. 100, p. 475, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

204 Suspensión del tabaquismo

En Estados Unidos, cada año mueren más de 400 000 personas a causa del tabaquismo: 1 de cada 5 muertes en todo el país. Cerca de 40% de los fumadores muere en forma prematura, a menos que abandone el hábito; en el cuadro 204-1 se enumeran las principales enfermedades que provoca el tabaquismo.

ESTUDIO DEL PACIENTE
ADICCIÓN A LA NICOTINA

A todos los pacientes se les debe interrogar sobre tabaquismo, qué tanto fuman, cuánto tiempo han fumado, si han intentado dejar de fumar en el pasado y si a la fecha están interesados en dejar de fumar; incluso aquellos individuos que refieren no estar interesados en dejar de fumar deben ser alentados a que abandonen el tabaquismo. Es necesario ofrecer un mensaje médico claro, enfático y personalizado acerca de que el tabaquismo constituye un problema grave de salud. Se debe establecer una fecha para renunciar en las siguientes semanas después de la consulta y alguna persona adscrita al consultorio debe llevar a cabo el seguimiento alrededor de la fecha fijada. La incorporación de la ayuda de la medicina para que el paciente abandone el tabaquismo exige algunos cambios en la infraestructura. Algunos de éstos son los siguientes:

- Incluir en la anamnesis del paciente preguntas sobre el tabaquismo y el interés en dejar de fumar
- Preguntar a los individuos si fuman, como parte del interrogatorio inicial que lleva a cabo el personal que trabaja en el consultorio
- Señalar al tabaquismo como un problema en el expediente médico
- Programar el seguimiento del sujeto en la fecha fijada para abandonar el hábito

CUADRO 204-1 Riesgos relativos de los fumadores actuales

	Fumadores actuales	
Enfermedad o problema	**Varones**	**Mujeres**
Cardiopatía coronaria		
Edad 35 a 64	2.8	3.1
Edad ≥65	1.5	1.6
Apoplejía		
Edad 35 a 64	3.3	4
Edad ≥65	1.6	1.5
Aneurisma aórtico	6.2	7.1
Obstrucción crónica de las vías respiratorias	10.6	13.1
Cáncer		
Pulmonar	23.3	12.7
Laríngeo	14.6	13
Labio, cavidad bucal, faringe	10.9	5.1
Esófago	6.8	7.8
Vejiga, otros órganos urinarios	3.3	2.2
Riñón	2.7	1.3
Páncreas	2.3	2.3
Estómago	2	1.4
Hígado	1.7	1.7
Colorrectal	1.2	1.2
Cuello uterino		1.6
Leucemia mieloide aguda	1.4	1.4
Síndrome de muerte súbita infantil		2.3
Síndrome de insuficiencia respiratoria infantil		1.3
Bajo peso al nacer		1.8

TRATAMIENTO ADICCIÓN A LA NICOTINA

- Las normas del ejercicio clínico sugieren diversas acciones farmacológicas y no farmacológicas para ayudar a dejar de fumar (cuadro 204-2).
- Existen diversos productos que sustituyen a la nicotina, parches, goma de mascar y pastillas de nicotina que se expenden sin receta, además de inhaladores nasales y bucales de nicotina que se venden con prescripción; estos productos se pueden utilizar durante tres a seis meses y la dosis se reduce de manera gradual a medida que aumenta la duración de la abstinencia.
- Algunos fármacos cuya eficacia se ha demostrado son los antidepresivos como el bupropión (300 mg diarios divididos en varias dosis durante seis meses) y la vareniclina, un agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina (dosis inicial, 0.5 mg diario, con aumento hasta 1 mg cada 12 h al octavo día; el tratamiento se puede prolongar hasta seis meses). Los antidepresivos son más eficaces en los individuos con antecedentes de síntomas depresivos.
- La clonidina y la nortriptilina son de utilidad para individuos en los que han fracasado tratamientos de primera línea.
- En la actualidad se recomienda ofrecer tratamiento farmacológico, casi siempre con alguna sustancia que sustituya a la nicotina y vareniclina, a toda persona que lo acepte y suministrar asesoramiento y otros apoyos como parte de los intentos por suspender el tabaquismo.

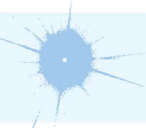
PREVENCIÓN

Alrededor de 85% de los fumadores empieza a fumar durante la adolescencia; la prevención debe comenzar en una etapa muy temprana, de preferencia durante la primaria. Los médicos que tratan

CUADRO 204-2 Protocolo de práctica clínica
Acciones médicas
Preguntar: es necesario identificar de manera sistemática en cada consulta a los individuos que consumen tabaco
Asesorar: hay que pedir de forma insistente a los fumadores que abandonen el tabaquismo
Identificar a los fumadores que desean suspender el hábito
Ayudar al paciente a renunciar al hábito
Concertar las consultas de seguimiento
Acciones farmacológicas eficaces[a]
Tratamientos de primera línea
Goma de mascar de nicotina (1.5)
Parche de nicotina (1.9)
Inhalador nasal de nicotina (2.7)
Inhalador bucal de nicotina (2.5)
Pastillas de nicotina (2.0)
Bupropión (2.1)
Vareniclina (2.7)
Tratamientos de segunda línea
Clonidina (2.1)
Nortriptilina (3.2)
Otras acciones eficaces[a]
Asesoramiento médico o de otro tipo (10 min) (1.3)
Programas intensivos para renunciar al tabaquismo (cuando menos cuatro a siete sesiones de 20 a 30 min de duración a intervalos de dos y de preferencia ocho semanas) (2.3)
Sistema para identificar el tabaquismo con bases clínicas (3.1)
Asesoramiento por personal que no es médico y apoyo social de la familia y los amigos
Asesoramiento telefónico (1.2)

[a] La cifra que aparece después de la acción corresponde al múltiplo del éxito de la suspensión del tabaquismo en comparación con la falta de acciones.

a adolescentes deben conocer la prevalencia de este problema e identificar si sus pacientes consumen tabaco, así como reforzar el hecho de que la mayoría de los adolescentes y adultos no fuma y explicar que todos los tipos de tabaco son adictivos y nocivos.



Para una revisión más detallada, véase Burns DM: Adicción a la nicotina, cap. 470, p. 2729, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

205 Salud de la mujer

Las causas más frecuentes de muerte, tanto en varones como en mujeres, son las cardiopatías y el cáncer; pese a que se presupone que el cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer, en realidad es el cáncer pulmonar la causa primera de muerte. Estas creencias erróneas perpetúan la atención incorrecta hacia los factores de riesgo que se pueden modificar en la mujer, como dislipidemia, hipertensión y tabaquismo. Además, puesto que las mujeres en Estados Unidos viven un promedio de 5.1 años más que los varones, la mayor parte de la carga de la enfermedad por numerosos trastornos ligados a la edad (p. ej., hipertensión, enfermedad de Alzheimer) recae en las mujeres.

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (CAP. 182)

La enfermedad de Alzheimer es dos veces más frecuente en mujeres que en varones debido a que éstas son más longevas y en virtud de algunas diferencias de género en cuanto al tamaño del cerebro, así como su estructura y organización funcional. El impacto del tratamiento hormonal posmenopáusico sobre la función cognitiva y el desarrollo de enfermedad de Alzheimer no son concluyentes, aunque algunos estudios sugieren incremento en el riesgo.

CARDIOPATÍA CORONARIA (CAPS. 119-121)

La presentación de la cardiopatía coronaria es diferente en las mujeres, quienes suelen ser entre 10 y 15 años mayores que los varones con el mismo problema y es más probable que padezcan otras enfermedades, como hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes. Las mujeres más a menudo tienen síntomas atípicos como náusea, vómito, indigestión, dorsalgia y tienen menos probabilidad de reconocer estos síntomas y realizar llamadas a los servicios de urgencias. Los médicos tienen menos probabilidades de sospechar una cardiopatía en la mujer con dolor torácico y realizar procedimientos cardiacos, tanto diagnósticos como terapéuticos, en la mujer. Los factores de riesgo convencionales de cardiopatía coronaria son los mismos en varones y mujeres, si bien las mujeres se someten a menos maniobras destinadas a reducir sus factores de riesgo modificables que los varones. La prevalencia de CHD se ha incrementado en mujeres de edad madura, momento en el cual la prevalencia en varones permanece sin cambios o tiende a disminuir. El marcado aumento de la cardiopatía coronaria observado después de la menopausia u ooforectomía sugiere que los estrógenos endógenos tienen efecto cardioprotector. Sin embargo, en estudios controlados como el *Women's Health Initiative* y otros protocolos aleatorizados no se ha demostrado que el tratamiento de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas tenga el mismo efecto. El tratamiento con estrógeno más progestina se ha relacionado con *aumento* de los incidentes cardiovasculares. No se

comprende la discrepancia entre los efectos del estrógeno endógeno y el exógeno, pero es posible que se vincule con los efectos adversos de una nueva exposición tardía al estrógeno después de un periodo con deficiencia de esta hormona.

DIABETES MELLITUS (CAP. 173)

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 es similar en las mujeres y los varones. Tanto el síndrome de ovarios poliquísticos como la diabetes mellitus gestacional son enfermedades frecuentes en las premenopáusicas que elevan el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2. Las premenopáusicas con diabetes mellitus tienen un índice de cardiopatía coronaria igual al de los varones.

HIPERTENSIÓN (CAP. 117)

La hipertensión, como trastorno relacionado con la edad, es más frecuente en mujeres que en varones después de los 60 años. Al parecer, los antihipertensivos son igual de eficaces en varones y en mujeres, pero las mujeres manifiestan más efectos colaterales.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS (CAP. 158)

La mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias es más común en mujeres que en varones; dichas enfermedades comprenden las autoinmunitarias de tiroides e hígado, lupus, artritis reumatoide, esclerodermia, esclerosis múltiple y púrpura trombocitopénica idiopática. Aún se desconoce el mecanismo de estas diferencias de género.

INFECCIÓN POR VIH (CAP. 105)

El contacto heterosexual con una pareja en riesgo constituye el método de transmisión más frecuente del VIH, y las mujeres son más susceptibles a la infección por VIH que los varones. Las mujeres representan casi 50% de los 34 millones de personas infectadas con VIH-1 en todo el mundo. En las mujeres con VIH, las cifras de células CD4 descienden con mayor rapidez que en los varones. Otras enfermedades de transmisión sexual, como la infección por clamidias y la gonorrea, constituyen causas importantes de esterilidad en la mujer, y el virus del papiloma predispone al cáncer cervicouterino.

OBESIDAD (CAP. 172)

La prevalencia de la obesidad es más alta en la mujer que en el varón, en parte por los factores de riesgo singulares del embarazo y la menopausia. Más de 80% de los pacientes que han sido sometidos a cirugía bariátrica son mujeres. La distribución de la grasa corporal difiere de acuerdo con el género, con un patrón glúteo y femoral (ginecoide) en las mujeres y uno central y de la parte superior del cuerpo (androide) en los varones. La distribución androide de la grasa supone un riesgo alto de síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. La obesidad incrementa el riesgo en la mujer de padecer cáncer mamario y endometrial posmenopáusicos, en parte debido a la aromatización de los andrógenos en el tejido adiposo para convertirlos en estrona.

OSTEOPOROSIS (CAP. 177)

La osteoporosis es mucho más frecuente en las posmenopáusicas que en los varones de edad similar porque éstos acumulan más masa ósea y pierden hueso con mayor lentitud que la mujer, en particular después de los 50 años de edad, cuando la pérdida ósea posmenopáusica se acelera. Por otra parte, las diferencias en el consumo de calcio, vitamina D y la concentración de estrógenos contribuyen a las divergencias genéricas en la formación y pérdida de hueso. La deficiencia de vitamina D se observa en un alto porcentaje de mujeres ancianas que viven en latitudes septentrionales. La fractura osteoporótica de la cadera es una causa sustancial de morbilidad y una causa considerable de mortalidad en las ancianas.

FARMACOLOGÍA

En general, la mujer tiene un peso corporal menor, órganos más pequeños, mayor porcentaje de grasa corporal y menor cantidad de agua corporal total que el varón. Tanto los esteroides gonadales como la fase del ciclo menstrual y el embarazo alteran las acciones de los fármacos. Además, las mujeres consumen más medicamentos que los varones, incluidos los que se venden sin receta y los complementos. Quizá el hecho de que utilizan más fármacos, en combinación con las diferencias biológicas, contribuye a la frecuencia más elevada de reacciones adversas observada en la mujer.

TRASTORNOS PSICOLÓGICOS (CAPS. 196 Y 198)

La depresión, la ansiedad y los trastornos de la alimentación (bulimia y anorexia nerviosa) son más comunes en la mujer que en el varón. Cerca de 10% de las mujeres padece depresión durante el embarazo y de 10 a 15% durante el puerperio.

TRASTORNOS DEL SUEÑO (CAP. 56)

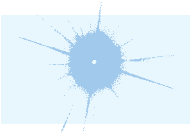
Durante el sueño aumenta en la mujer la actividad de ondas lentas, aparecen diferencias en la cronología de la actividad δ y aumenta el número de husos del sueño. Tienen menor prevalencia de apnea durante el sueño en comparación con los varones, una característica que podría relacionarse con la concentración más baja de andrógenos.

ABUSO DE SUSTANCIAS Y TABAQUISMO (CAPS. 199 Y 204)

El abuso de sustancias es más frecuente en varones que en mujeres; sin embargo, es menos probable que una mujer alcohólica sea diagnosticada y busque ayuda. Cuando lo hacen, es más probable que acudan a un médico que a una institución especializada en este tratamiento. Las mujeres alcohólicas beben menos que los varones alcohólicos, pero experimentan el mismo grado de deterioro. El abuso de alcohol implica riesgos particulares para la mujer, afecta la fecundidad y la salud del lactante (síndrome alcohólico fetal). Incluso el consumo moderado de alcohol eleva el riesgo de cáncer mamario, hipertensión y apoplejía en las mujeres. Más varones que mujeres fuman tabaco, pero la prevalencia del tabaquismo ha descendido con mayor rapidez en los varones que en las mujeres. Los efectos del tabaquismo en la enfermedad pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer) son más pronunciados en mujeres que en varones.

VIOLENCIA CONTRA LA MUJER

La violencia doméstica constituye la causa más común de lesión física en la mujer. Más de una de cada tres mujeres en Estados Unidos ha experimentado violación, violencia física o acoso por su pareja. Estas mujeres manifiestan dolor abdominal crónico, cefalea, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación, además de las manifestaciones evidentes, como los traumatismos. Uno de los delitos que se cometen con más frecuencia contra la mujer es la agresión sexual (con tasa informada de 1 de cada 5 en Estados Unidos), que es más probable que provenga del cónyuge, ex cónyuge o algún conocido, que de un extraño.



Para una revisión más detallada, véase Dunaif A: Salud de la mujer, cap. 6e, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 19a ed.

206 Reacciones adversas a los fármacos

Las reacciones adversas a los fármacos constituyen uno de los problemas principales que se observan en la clínica y representan una causa frecuente de hospitalización. Se identifican más a menudo en los pacientes que reciben muchos fármacos y son consecuencia de:

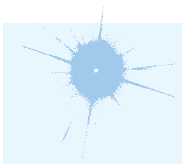
- Errores en la autoadministración de los medicamentos prescritos (muy común en ancianos)
- Magnificación del efecto farmacológico buscado (p. ej., hipotensión en un paciente que recibe antihipertensivos)
- Administración simultánea de fármacos con efectos sinérgicos (p. ej., ácido acetilsalicílico y warfarina)
- Reacciones citotóxicas (p. ej., necrosis hepática por paracetamol)
- Mecanismos inmunitarios (p. ej., trombocitopenia por quinidina, lupus eritematoso generalizado por hidralazina)
- Defectos enzimáticos genéticos (p. ej., anemia hemolítica inducida por primaquina en caso de deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato)
- Reacciones idiosincrásicas (p. ej., anemia aplásica por cloranfenicol).

Reconocimiento

Los antecedentes tienen importancia fundamental. Debe considerarse lo siguiente:

- La posibilidad de que algún fármaco de venta libre o una sustancia tópica sean la causa
- Las reacciones anteriores a fármacos idénticos
- La relación temporal entre la aplicación del fármaco y la aparición de manifestaciones clínicas
- La desaparición de las manifestaciones cuando se interrumpe el fármaco o se reduce la dosis
- La recurrencia de las manifestaciones al administrar de nueva cuenta con cautela (reacciones menos peligrosas)
- *Muy pocas veces*: 1) anormalidades bioquímicas, por ejemplo deficiencia eritrocítica de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato como causa de anemia hemolítica farmacológica; 2) anticuerpos séricos anormales en un paciente con agranulocitosis, trombocitopenia o anemia hemolítica

En el cuadro 206-1 se enumeran las manifestaciones clínicas de los efectos adversos de ciertos fármacos. Esta lista no es completa ni exhaustiva. Puede tenerse acceso a esta lista en la dirección electrónica: *www.accessmedicine.com*.



Para una revisión más detallada, véase Roden DM: Principios de farmacología clínica, cap. 5, p. 31, en Harrison, *Principios de medicina interna* 19a ed.; Wood AJJ: Reacciones adversas a los fármacos, cap. 71, p. 430, en Harrison, *Principios de medicina interna*, 15a ed.

ÍNDICE

Nota: Los números de página seguidos de *c* indican cuadros; aquellos seguidas de *f* indican figuras.

A
Abacavir, infección por VIH, 561c
Abatacept, artritis reumatoide, 847
Abciximab, trastornos trombóticos, 283
Abdominales, infecciones, actinomicosis, 480
Abdominoperineal, resección, cáncer anal, 330
ABG. *Véase* Gases arteriales (ABG)
Abiotrophia, infecciones, 439-440
Abiraterona, cáncer de próstata, 343
Aborto, 922
Absceso
  cerebral, 478, 1020, 1029-1030
  epidural
    dolor de cuello, 212
    espinal, 99, 1005
    S. aureus, 427
  esplénico, 385
  estreptocócico, 439
  hepático, 384-385, 396-397
  intraabdominal, 384-385
  nervios, lepra, 491
  Nocardia, 478
  pancreático, 807
  perinéfrico, 385
  pulmonar, 726, 729-730
  renal, 385
  visceral, 385
Abscesos
  intraperitoneales, 384
  nervios, lepra, 491
  perinéfricos, 385
  renales, 385
  viscerales, 385
Absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), 933
Abstinencia, síndrome, 1074
Acalasia, 164
Acamprosato, rehabilitación alcohólica, 1084
Acantocitos, 265
Acarbosa, diabetes mellitus, 908c
Ácaro, picadura, 610
Accidentes, prevención, 1088-1090c
ACE, inhibidores. *Véase* Enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores
Aceite
  de pescado, complementación, nefropatía por IgA, 767
  mineral, estreñimiento, 173
Acetato de glatiramer, esclerosis múltiple, 1018
Acetazolamida, parálisis periódica, 1060
N-acetilcisteína, sobredosis por paracetamol, 815
Aciclovir
  encefalitis viral, 1029
  esofagitis viral, 165
  infecciones genitales por HSV, 412, 415c
  infecciones por
    herpes zoster, 415c
    HSV, 519, 520-522c
    virus de Epstein-Barr, 529
    VZV, 524
  meningitis viral, 1027
  pacientes con HSCT, 367
  parálisis de Bell, 997
Ácido
  5-aminosalicílico (5-ASA), enfermedad intestinal inflamatoria, 792
  fusídico, osteomielitis, 421c
  5-hidroxiindoleacético (5-HIAA), orina, 332
  nicotínico, dislipidemia, 939c
  retinoico
    acné, 262
    cáncer de cabeza y cuello, 310
    prevención del cáncer de cabeza y cuello, 1101
  tolfenámico, migraña, 217c
  trans-retinoico, AML, 287
  undecilénico, infecciones por dermatofitos, 262
  úrico, cálculos, 780, 782c, 864
  ursodesoxicólico
    cálculos biliares, 800
    cirrosis biliar primaria, 829
    colangitis esclerosante primaria, 803
Ácido acetilsalicílico
  angina crónica estable, 675
  apoplejía, 87

Ácido acetilsalicílico (*cont.*)
artritis reumatoide, 846
cefalea tensional, 218
dolor, 38c
fibrilación auricular, 686
fiebre, 128
migraña, 217c
pericarditis, 645
prevención
apoplejía, 89-90
cáncer de colon, 1100
enfermedad cardiovascular, 1094
síndrome
anticuerpos antifosfolipídicos, 850
de Reye, 532
STEMI, 659, 662, 667
trastornos trombóticos, 283
tromboflebitis superficial, 698
UA/NSTEMI, 670, 671
Acidobásicos, trastornos, 13-22
acidosis
metabólica. *Véase* Acidosis, metabólica
respiratoria, 21
alcalosis
metabólica, 20-21, 21f
respiratoria, 21-22
mixtos, 22
nomograma, 17f
Ácidos grasos omega 3, dislipidemia, 939c
Acidosis, 14
láctica, 17, 18c, 19
metabólica, 15-20, 18c
causas, 15, 17, 18c, 19
desequilibrio aniónico, 17, 1c, 19, 22
fármacoinducida, 18c
hiperclorémica, 19
nomograma, 17f
sin desequilibrio aniónico, 18c, 19, 22
respiratoria, 17f, 21
Aciduria piroglutámica, 17, 18c
Acinetobacter, infecciones, 457
Acitretina, psoriasis, 259
Acné, 262-263
rosacea, 256f, 263
vulgar, 256f, 262-263
Acrodermatitis crónica atrófica, 495
Acromegalia, 349c, 350, 880-881
ACTH. *Véase* Hormona, adrenocorticotrópica (ACTH)
Actinobacillus actinomycetemcomitans, infecciones. *Véase* Grupo HACEK, infecciones
Actinomicetoma, 478, 480c
Actinomicosis, 479-480, 1034c
Activador hístico del plasminógeno (tPA)
trastornos trombóticos, 282-283
tromboembolia venosa, 733
Actividad
eléctrica sin pulso, 60, 60f
física, 40
Acupuntura, lumbalgia, 211
AD. *Véase* Alzheimer, enfermedad (AD)
Adalimumab
artritis psoriásica, 858
artritis reumatoide, 846
enfermedad intestinal inflamatoria, 794
espondilitis anquilosante, 857
psoriasis, 259
Addison, enfermedad, 898-899
Adefovir, hepatitis B crónica, 817, 818-819c
ADEM (encefalomielitis diseminada aguda), 1020
Adenilato cinasa 2, deficiencia, 840
Adenoma
colon, 326
gástrico, 325
hepatocelular, 330
hipofisario. *Véase* Adenoma hipofisario
intestino delgado, 325
suprarrenal, 896
tiroideo, 893-895, 894f
tóxico, 893
Adenoma hipofisario, 877-879
diagnóstico, 879
manifestaciones clínicas, 877
secretor de
ACTH, 896
gonadotropina, 881
hormona del crecimiento, 880
hormona tiroidea estimulante, 881, 889
prolactina, 879
tratamiento, 879
Adenomas hepatocelulares, 330
Adenosina
arritmias, 684c

desaminasa, deficiencia, 840
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 687
taquiarritmias, 680c
Adenovirus, infecciones, 534c, 537
ADH (hormona antidiurética), 883
Adormecimiento facial, 995-996
ADPKD (enfermedad renal poliquística autosómica dominante), 773-774
Adrenérgicos α, antagonistas, trastornos vasoespásticos, 698
Aeromonas, infecciones, 458
Afasia, 239-240, 239c
de conducción, 239c, 240
global, 239c
Aflatoxina, carcinoma hepatocelular, 330
Agammaglobulinemia, 843
Aggregatibacter actinomycetemcomitans, infecciones, 452, 453c
Aggregatibacter aphrophilus, infecciones, 452, 453c
Aglutinación, 586
Agonista β
asma, 713-715
EPOC, 720, 721
Agorafobia, 1067, 1069
Agudeza visual, 229
dinámica, vértigo, 226
Agujero
occipital, lesiones cercanas, 1003
yugular, síndrome, 1000
AIC (conjuntivitis por inclusión del adulto), 514-515
Alanina aminotransferasa (ALT), 183, 184c
Albendazol
ascardiosis, 601
enterobiasis, 603
equinococosis, 609
estrongiloidosis, 602
filariosis linfática, 604
giardiasis, 391
infección por helmintos, 601
larva migratoria, 600
teniasis solium y cisticercosis, 607
triquinelosis, 599
ALBP (dolor de espalda baja agudo). *Véase* Lumbalgia (LBP)
Albúmina
gradiente ascitis-suero, 188f
intravenosa, 188, 189
orina, 200-201
peritonitis, 382
sérica, hepatopatía, 184c, 185
Albuterol
anafilaxia, 114
EPOC, 720, 721
hiperpotasemia, 16c
Alcalosis, 14
hipopotasémica, 351
metabólica, 17f, 20
respiratoria, 17f, 21-22
Alcohol
abstinencia, 1082, 1083
prueba de identificación de trastornos por consumo de, 1082c
Alcohólico fetal, síndrome, 1106
Alcoholismo, 1080-1084
consecuencias metabólicas, 828
crónico, 807
datos de laboratorio, 1083
definición, 1080, 1081c
detección, 1088-1090c, 1091c
manifestaciones clínicas, 1081-1083
mujeres, 1106
tratamiento, 1083-1084
Alemtuzumab
CLL, 297
esclerosis múltiple, 1018
Alendronato, osteoporosis, 934
Alergia
anafilaxia, 114-115
picaduras de insectos, 124-125
Alexia pura, 239c
Alfavirus, infecciones, 550-551
Alilaminas, infecciones por dermatofitos, 262
Almotriptán, migraña, 217c, 219c
Alodinia, 36, 991
Alogliptina, diabetes mellitus, 908c
Aloinmunización, 46
Alopurinol
CML, 288
gota, 865
nefrolitiasis, 781c
síndrome de lisis tumoral, 113

Alosetrón, síndrome de colon irritable, 795, 796c
Alprazolam, 1075c
Alprostadil, inyección, disfunción eréctil, 916
ALS. *Véase* Esclerosis amiotrófica lateral (ALS)
ALT (alanina aminotransferasa), 183, 184c
Alteplasa, trastornos trombóticos, 282
Alucinaciones hipnogogas, 244c
Alzheimer, enfermedad (AD)
diagnóstico diferencial, 969c, 970c
estudio, 968
familiar, 971
manifestaciones clínicas, 972-973
mujeres, 1104
patogenia, 973
tratamiento, 973-974
Amantadina
enfermedad de Parkinson, 980
gripe (influenza), 532, 532c
Amaurosis fugaz, 82
AmB. *Véase* Anfotericina B
Ambrisentán, hipertensión pulmonar, 702
Amebiasis, 396-397
Amenorrea, 917-918, 917f
Amikacina
infecciones por
E. coli extraintestinal, 454
GNB entérica, 458
Klebsiella, 456
micobacterias no tuberculosas, 494
P. aeruginosa, 460c
Proteus, 457
neumonía
extrahospitalaria, 725c
hospitalaria, 727c
nocardiosis, 479
Amilasa sérica, 804
Amiloidosis, 873-875
AA (secundaria), 873, 874f
AL (primaria), 772-773, 773c, 873, 874f
clasificación, 873
definición, 873
diagnóstico, 874, 874f
familiar, 873
glomerulopatía, 768c
manifestaciones clínicas, 873-874
tratamiento, 875
Amilorida
diabetes insípida, 6
edema, 153c
hiperaldosteronismo, 898
hipertensión, 652c
síndrome de Liddle, 20
Aminofilina, anafilaxia, 114
Aminoglucósidos
brucelosis, 464
endocarditis infecciosas, 376c, 379
infección por *Aeromonas*, 458
infecciones
enterocócicas, 440-441
grupo HACEK, 453c
micobacterias no tuberculosas, 494
P. aeruginosa, 460-461c
Aminoglutetimida, cáncer de próstata, 343
Aminotransferasa, 183, 184c
Amiodarona
arritmias, 684c
cardiomiopatía dilatada, 641
fibrilación ventricular, 59f
miocardiopatía hipertrófica, 643
taquiarritmias, 681c
taquicardia ventricular, 662
tirotoxicosis inducida, 892
Amitriptilina
cefalea de tipo tensional, 218
dolor, 39c
dosis y efectos secundarios, 39c, 1072c
esclerosis múltiple, 1019
intoxicación por ciguatera, 121
neuralgia posherpética, 524
prevención de migraña, 220c
síndrome de colon irritable, 795
AML. *Véase* Leucemia, mieloide aguda (AML)
Amlodipina, hipertensión pulmonar, 702
Amodiaquina, malaria, 588c
Amoxicilina
borreliosis de Lyme, 496
erradicación de *H. pylori*, 787c
exacerbaciones de la EPOC, 721
infecciones neumocócicas, 424
neumonía hospitalaria, 725c
otitis media, 252c
profilaxia de la endocarditis infecciosa, 381c
sinusitis, 249c

Amoxicilina-clavulanato
infección por mordedura de animales, 116c, 415c
infecciones por *H. influenzae*, 449
M. catarrhalis, 451
neumonía hospitalaria, 725c
nocardiosis, 479
otitis media, 252c
sinusitis, 249c
Ampicilina
actinomicosis, 481
diverticulitis, 796-797
endocarditis infecciosa, 376, 377c, 378c, 379
fasciitis necrosante, 416c
infecciones
anaeróbicas mixtas, 476c
entorocócicas, 440
estreptocócicas, 438
grupo HACEK, 453c
urinarias, 778
infecciones por
clostridios, 474c
E. coli extraintestinal, 454
H. influenzae, 449
virus de Epstein-Barr, 528
listeriosis, 447
M. catarrhalis, 452
meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
neumonía hospitalaria, 725c
peritonitis, 382
profilaxia para endocarditis infecciosa, 381c
Ampicilina/sulbactam
celulitis, 415c
colecistitis, 801
endocarditis infecciosa, 378c
epiglotitis, 254
infecciones del grupo HACEK, 453c
infecciones por mordidas de
animales, 116c, 415c
humano, 116c
miositis/mionecrosis, 418
mordidas de serpiente, 117c
neumonía hospitalaria, 727c
Ampicilina-clavulanato, diverticulitis, 796
Ampolla (lesión cutánea), 257c, 416
ANA (anticuerpos contra el núcleo), 700, 736, 825
Anaerobios, infecciones, 469-477
boca, cabeza y cuello, 475
clostridios. *Véase* Clostridios, infecciones
hueso y articulación, 476
mixtas, 474-477, 476c
pélvica, 475
piel y partes blandas, 476
Anagliptina, diabetes mellitus, 908c
Anagrelida, trombocitosis esencial, 293
Anakinra
artritis reumatoide, 847
fiebre de origen desconocido, 129
gota, 864
Analgesia, 36
controlada por el paciente (PCA), 40
Analgésicos, 38-39c
Anaplasmosis granulocitotrópica humana (HGA), 508
Anaplasmosis, 122, 502c, 508
Anastrozol, cáncer de mama, 321
ANCA (anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos), 762, 852
Ancianos, dolor de articulaciones, 205-207
Ancylostoma braziliense, infecciones, 600
Ancylostoma duodenale, infecciones, 601
Andrógenos
abuso, 915
deficiencia
estudio, 914f
etiología, 912-913
manifestaciones clínicas, 913
tratamiento, 914-915
exceso, mujeres, 920
Anemia, 194. *Véase también tipos específicos*
aplásica, 267, 277
clasificación fisiológica, 194, 195f
drepanocítica, 269, 272f, 273
de enfermedad crónica, 268-269, 273
enfermedad grave, 34
estados hipometabólicos, 270c
fármacoinducida, 269, 272c
ferropénica, 268-269, 268f, 270c, 273
hemolítica, 269-273
clasificación, 271c
deficiencia de G6PD, 272t
etiología, 269, 271, 273
pruebas de laboratorio, 273
tratamiento, 274

Anemia (*cont.*)
hipoproliferativa, 267-269, 270c
infección por parvovirus, 542
inflamación, 270c, 271c
inmunohemolítica, 271
insuficiencia renal, 270c
microcítica, 268f, 269, 271c
pérdida sanguínea, 269
resistente, 290c
con exceso de células madre, 290c
con sideroblastos con forma de anillos, 290c
resistente al tratamiento, 269
sideroblástica, 269, 271c
tratamiento, 273-274
Anémonas marinas, lesiones, 120
Anestésicos, delirio, 52c
Aneurisma
aorta abdominal, 693-694, 1090c
aórtico, 693-694, 1090c
intracraneal (sacular), 84c, 91
ventricular, 91
pseudoaneurisma, 667
STEMI, 667
Anfilaxia, 114-115, 125
Anfotericina B, 569
aspergilosis, 574c
blastomicosis, 581
candidosis, 571
coccidioidomicosis, 580
criptococosis, 576
leishmaniosis, 594
mucormicosis, 577
neutropenia febril en paciente con cáncer, 113
Angina
abdominal, 797
cervical, síndrome, 212
crónica estable. *Véase* Angina crónica estable
inestable. *Véase* Angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del ST (UA/NSTEMI)
isquemia del miocardio, 138
recurrente, 667
variante de Prinzmetal, 676
Angina crónica estable
datos de laboratorio, 672
exploración física, 672
imágenes, 673
manifestaciones clínicas, 672
prueba de esfuerzo, 672, 673f, 674c
tratamiento, 674-676, 675c, 676c
Angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI)
calificación de riesgo TIMI, 670f
diagnóstico, 668, 669f
ECG, 620, 621c, 668
manifestaciones clínicas, 668
tratamiento, 668, 669f, 670-671, 671f
Angiodisplasia, 175, 178, 798
colónica, 798
Angioedema
causas, 150
clasificación, 836, 836c
diagnóstico, 836-837
tratamiento, 837
Angiografía
cerebral, 91
pulmonar, 709
Angioma
cavernoso, 84c
senil, 256f
Angiomatosis bacilar, 415c, 467c, 468
Angiopatía amiloide, 84c
Angiotensina, antagonista del receptor (ARB)
glomerulonefritis, 764
hipertensión, 651, 653c, 654c, 655f
insuficiencia cardiaca, 664, 688, 689c, 690c
miocardiopatía dilatada, 640
nefropatía diabética, 766
progresión lenta de la nefropatía, 754
STEMI, 662, 667
UA/NSTEMI, 671
Angitis granulomatosa aislada, 1038c
Anidulafungina, 569
Animales, mordedura, 415c, 417
Anisocitosis, 265
Anistreplasa, trastornos trombóticos, 282
Ann Arbor, sistema de estadificación, enfermedad de Hodgkin, 304, 305c
Anomia, 239c

Anorexia
nerviosa, 1079-1080
paciente con enfermedad terminal, 54c
Anorrectales, enfermedades, 798
Anosagnosia, 82
Anosmia, 976
Ansiedad
ataque, 225
trastornos, 1067-1070
Ansiedad generalizada, trastorno (GAD), 1067-1068, 1070
Ansiolíticos
delirio, 52c
disnea, 51c
Antebrazo, músculos e innervaciones, 949c
Antiácidos
esclerosis sistémica, 848
gastropatías erosivas, 788
indigestión, 161
úlcera péptica, 787
Antiagregantes plaquetarios
apoplejía, 87
infarto del miocardio, 667
prevención de apoplejía, 89-90
STEMI, 662
trastornos trombóticos, 283
Antiarrítmicos, 683-684c
dolor, 39c, 40
miocardiopatía
dilatada, 641
hipertrófica, 643
taquiarritmia, 686
Antibióticos, tratamiento
absceso intraabdominal, 384-385
absceso pulmonar, 730
bronquiectasias, 729
campilobacteriosis, 395
cólera, 389
corazón pulmonar, 693
endocarditis infecciosa, 374, 376-378c, 378-380, 381c
enfermedad diverticular, 796-797
epididimitis, 400
EPOC, 721
fiebre tifoidea, 393
infección por *C. difficile*, 398
insuficiencia renal aguda, 751
pacientes con
HSCT, 366
neutropenia febril, 365-366, 365f
peritonitis, 382-384
receptores de trasplante, 368
resistencia, 361
salmonelosis, 394
pseudoobstrucción intestinal, 797
shigellosis, 396
síndrome de colon irritable, 795
uretritis en varones, 399-400
Antibioticoterapia, resistencia, 361
Anticoagulantes
apoplejía, 87
embolia pulmonar, 732-733
miocardiopatía
dilatada, 641
restrictiva, 642
prevención de apoplejía, 89-90c, 90
STEMI, 662
trastornos trombóticos, 281-282
tromboembolia venosa, 732-733
UA/NSTEMI, 670
Anticolinérgicos
asma, 713-715
distonía, 237
enfermedad de Parkinson, 980
enfermedad diverticular, 796
EPOC, 720
náusea y vómito, 160
síndrome de colon irritable, 795
vértigo, 228c
Anticolinesterásicos, miastenia grave, 1051
Anticoncepción, 922-923
Anticonceptivo intrauterino, dispositivo, 479, 922
Anticonceptivos
de barrera, 922
orales, 920, 921, 922
de urgencia, 923
Anticonvulsivos
dolor, 37, 39c, 40
estado epiléptico, 102f, 103
hemorragia subaracnoidea, 92
polineuropatía, 1044
prevención de migraña, 220c
trastorno de ansiedad generalizada, 1068
tumor cerebral, 1008

Anticuerpos
antifosfolípidos, síndrome (APS), 849-850
anti-LKM, 825
antineuronales, paraneoplásicos, 352, 353c, 354c
antinucleares (ANA), 700, 736, 825
citoplásmicos antinutrófilos (ANCA), 762, 852
Antidepresivos, 1071, 1074
bulimia nerviosa, 1080
depresión, 1064
dolor, 37, 39c, 40
enfermedad de Alzheimer, 973-974
fibromialgia, 868
interrupción del tabaquismo, 1103
narcolepsia, 244
PTSD, 1069
síndrome
colon irritable, 795, 796c
fatiga crónica, 135
síndromes de abstinencia, 1074
trastorno de pánico, 1067
tricíclicos (TCA), 1071
dosis y efectos secundarios, 1072c
narcolepsia, 244
polineuropatía, 1044, 1045c
prevención de la migraña, 220c
síndrome de colon irritable, 796c
Antiepilépticos, fármacos, 961-966c, 967c
Antígeno
fecal, prueba, *H. pylori*, 786, 786c
prostático específico (PSA), 342, 343, 344f
Antihipertensivos
disección de la aorta, 695
progresión lenta de la nefropatía, 754
Antihistamínicos
eritema multiforme, 263
intoxicación por escómbridos, 122
mastocitosis sistémica, 839
náusea y vómito, 160
picaduras de himenópteros, 125
pitiriasis rosada, 259
reacción antiveneno, 119
rinitis alérgica, 838
tos, 148
tumores carcinoides, 332
urticaria/angioedema, 837
vértigo, 228c
Antileucotrienos, asma, 714
Antimicóticos, 569-570
Antimoniato de meglumina, leishmaniosis, 594
Antimonio, compuestos, leishmaniosis, 594
Antipalúdicos
artritis psoriásica, 859
profilaxia para paludismo, 590-591c
SLE, 845
tratamiento del paludismo, 588c
Antipiréticos, 128
Antiprotozoarios, criptosporidiosis, 392
Antipsicóticos
enfermedad de Alzheimer, 974
esquizofrenia, 1066-1067
trastorno bipolar, 1066
Antirretroviral, tratamiento, 559, 566-567
análogos nucleósidos/nucleótidos, 559, 560-561c
inhibidores
de entrada, 559, 564c
de integrasa, 559, 564-565c
de proteasa, 559, 563c
no nucleósidos de la transcriptasa inversa, 559, 561-563c
inicio, 557
prueba de resistencia, 557
selección, 559, 566c
Antitoxina
botulismo, 472
difteria, 442
tétanos, 470
Antitripsina α_1, deficiencia, 720
Antitrómbóticos, fármacos, UA/NSTEMI, 670
Antiveneno
mordeduras por víboras, 119-120
recursos, 119
Antivirales
hepatitis viral aguda, 814
pacientes con HSCT, 367-368
receptores de trasplante, 368-369
vasculitis, 854
Antrectomía, 788c
Anuria, 199
Aorta
abdominal, 696
coartación, 630-631, 649
ecocardiografía, 624, 626c

Aortografía, 694
Aparato reproductivo, infecciones. *Véase* Transmisión sexual, infecciones (STI)
Aparato reproductor
  femenino, enfermedades, 917-924
  masculino, trastornos, 912-916
Apatita de calcio, enfermedad por depósito, 866-867, 866c
Apixaban, trastornos trombóticos, 282
Aplasia eritrocítica pura, infecciones por parvovirus, 542
Apnea, 745
  central del sueño (CSA), 243, 746
  del sueño, 243, 745-746
Apnea/hipoapnea obstructiva del sueño, síndrome (OSAHS), 243, 745-746
Apo A-V, deficiencia, 937c
Apo B-100, defecto familiar, 936, 937c
Apo CII, deficiencia, 937c, 940
Apomorfina, enfermedad de Parkinson, 980c
Apoplejía, 82-91
  angiografía por resonancia magnética, 87
  causas, 87-88, 88c
  factores de riesgo, 89
  fisopatología, 82
  hemorrágica, 85
  hipofisaria, 877
  isquémica, 82-83
    causas, 87-88, 88c
    tratamiento, 84-87, 86c
  localización anatómica, 83c
  prevención, 89-91
  tratamiento, 84-87, 85f
  vasos pequeños, 82, 83
Aporte alimentario recomendado (RDA), 41
Apoyo nutricional, 43
  algoritmo para la toma de decisión para la implementación, 44f
  especializado (SNS), 43, 44f
  nutrición
    entérica, 43-44
    parenteral, 44-45
  paciente con enfermedad terminal, 35
  septicemia y choque séptico, 67
Apraxia, 233
Apremilast
  artritis psoriásica, 858
  psoriasis, 259
Aprepitant, náusea y vómito, 160
APS (síndrome de anticuerpos antifosfolípidos), 849-850
AR (insuficiencia aórtica), 616c, 624f, 637-638
Aracnoiditis lumbar adhesiva, 210
Araña
  picadura, 123-124
  reclusa, mordedura, 123
  viuda, picadura, 123-124
ARB. *Véase* Angiotensina, antagonista del receptor (ARB)
Arcanobacterium haemolyticum, infecciones, 443
ARDS. *Véase* Dificultad respiratoria aguda, síndrome (ARDS)
ARF. *Véase* Insuficiencia renal aguda (ARF)
Argatrobán
  trastornos trombóticos, 282
  trombocitopenia inducida por heparina, 280
Arginina-vasopresina (AVP), 883
Aripiprazol, esquizofrenia, 1067
Armodafinilo, 245
Aromatasa, inhibidores, cáncer de mama, 320, 321
Arritmia supraventricular, STEMI, 663
Arritmias
  bradiarritmias. *Véase* Bradiarritmias
  magnesio sérico, 662
  síncope, 222, 224c
  STEMI, 662-663
  taquiarritmias. *Véase* Taquiarritmias
Artemeter, paludismo, 588c
Artemeter-lumefantrina, paludismo, 588c
Artemisina, derivados, paludismo, 588c
Arteria
  hepática, embolización, 332
  pulmonar, catéteres, 34
  retiniana, obstrucción, 230f
Arterias, grandes, transposición completa, 631
Arteriografía
  angiodisplasia colónica, 798
  celiaca, 832
  coronaria, 671, 673
  mesentérica, 175, 832

Arteritis de células gigantes (temporal), 231, 851
Artesunato, paludismo, 587, 588-589c
Articulación, reemplazo quirúrgico, 862, 869
Articulaciones
  dolor, 203-207
    anamnesis, 203-204
    ancianos, 205-207
    diagnóstico, 204f
    estudios de laboratorio, 205
    exploración física, 204-205
    imágenes, 205, 205c
    valoración, 203
  infecciones
    anaerobias, 476
    artritis, 418-420, 427, 430
    osteomielitis. *Véase* Osteomielitis
    P. aeruginosa, 459
    tuberculosis, 484
  músculos e innervaciones, 949-950c
Artritis
  enfermedad de Lyme, 495, 496
  enteropática, 867
  gonocócica, 405, 419
  gotosa, 865
  infección por alfavirus, 550-551
  infecciosa, 418-420
  mutilante, 858
  psoriásica, 857-859
  S. aureus, 430
  séptica, 427
Artritis reactiva, 859-860
  C. trachomatis, 408
  definición, 859
  diagnóstico, 860
  etiología, 419
  manifestaciones clínicas, 419, 859-860
  patogenia, 859
  tratamiento, 860
Artritis reumatoide (RA)
  diagnóstico diferencial, 846-847
  dolor de cuello, 212
  manifestaciones clínicas, 845-846
  patogenia, 845
  tratamiento, 846-847
  valoración, 846
Artropatía
  crónica, 865
  neuropática, 867-868
Artrópodos
  picaduras, infecciones virales
    artritis y exantema, 550-551
    encefalitis, 550
    fiebre hemorrágica viral, 551-552
    fiebre y mialgia, 548-550
    microbiología, 548
    patogenia, 548
    pulmonar, 551
  picaduras/mordeduras, 122-124
Artroscópico, tratamiento, osteoartritis, 862
AS. *Véase* Estenosis, aórtica (AS)
5-ASA (ácido 5-aminosalicílico), enfermedad intestinal inflamatoria, 792
Asbestos, enfermedades relacionadas, 716
Ascardiosis, 600-601
Ascitis, 150, 187-189
  ascitis con gradiente de albúmina entre el suero, 188f
  cirrótica, 188
  complicaciones, 188-189
  pancreática, 807
  paracentesis, 30-31
  peritonitis bacteriana primaria, 382
  refractaria, 188
Asistolia, 60, 60f
Asma
  definición y epidemiología, 711-712
  diagnóstico diferencial, 713
  disnea, 142
  exploración física, 712
  intrínseca, 711
  ocupacional, 711, 716-718
  pruebas de función pulmonar, 712
  tos, 147
  trastornos del sueño, 242
  tratamiento, 712-714, 714f
  valoración clínica, 712
L-asparaginasa, ALL, 300
Aspartato aminotransferasa, 183, 184c
Aspergiloma, 572, 574c
Aspergilosis, 571-573
  broncopulmonar alérgica, 572, 574c
  cerebral, 572
  diagnóstico, 572-573
  diseminada, 572
  manifestaciones clínicas, 572

meningitis, 1035c
microbiología y epidemiología, 571-572
pulmonar, 572
crónica, 572
invasiva, 572
sinusitis, 572
tratamiento, 573, 574-575c
Aspiración
médula ósea, 266
pulmonar percutánea con aguja, 710
Asterixis, 238
Astrocitomas, 1009, 1009f
Ataxia, 981-984
causas, 982c
diagnóstico, 984
espinocerebelar, 983f, 983
estudio, 981, 983
hereditarias, 983-984, 983f
manifestaciones clínicas, 981
tratamiento, 984
Ataxia-telangiectasia, 842
Atazanavir, infección por VIH, 563c
Atención, retiro, 35
Atención al final de la vida. *Véase* Paciente con enfermedad terminal
Atenolol
hipertensión, 652c
tirotoxicosis, 890
Ateroembolia, 697-698
Aterosclerosis
arterias periféricas, 696-697
factores de riesgo, 1092-1094, 1092c
infección por *C. pneumoniae*, 513
prevención de las complicaciones, 941-942
Atetosis, 237
ATL (linfoma/leucemia de linfocitos T adultos), 301
Atorvastatina
dislipidemia, 938c
STEMI, 667
UA/NSTEMI, 671
Atovacuona
babesiosis, 592
glomerulonefritis relacionada con ANCA, 762
infecciones por *Pneumocystis*, 584c
profilaxia de *Pneumocystis*, 585c
toxoplasmosis, 598
Atovacuona-proguanilo
paludismo, 588c
profilaxia para paludismo, 590c
Atrofia
gástrica, 788
sistemas múltiples (MSA), 991
Atrofia (lesión cutánea), 257c
Atropina
bradicardia, 60f, 660
enfermedad intestinal inflamatoria, 792
taquiarritmia, 681-682c
Auer, bastones, 266
Auscultación, 614-615
Autoanticuerpos, trastornos, 48
Autoinmunitarias, enfermedades
leucopenia, 276
trombocitopenia, 278
mujeres, 1105
Avispa, picadura, 124-125
Avispas con pintas amarillas, picaduras, 125
AVP (arginina vasopresina), 1, 883
5-azacitidina, síndrome mielodisplásico, 289
Azatioprina
artritis reactiva, 860
enfermedad intestinal inflamatoria, 794
esclerosis múltiple, 1019
glomerulonefritis relacionada con ANCA, 762
hepatitis autoinmunitaria, 825
inmunodepresión después de trasplante renal, 758
miastenia grave, 1053
miopatía inflamatoria, 1059
polineuropatía, 1046
SLE, 845
vasculitis, 854
Azelastina, rinitis alérgica, 838
Azidotimidina. *Véase* Zidovudina (AZT, azidotimidina)
Azitromicina
babesiosis, 592
campilobacteriosis, 395
chancroide, 413
cólera, 389
conjuntivitis por inclusión del adulto, 515
donovanosis, 413
fiebre tifoidea, 393

Azitromicina (*cont.*)
infecciones
gonocócicas, 406c
neumocócicas, 424
infecciones por
Bartonella, 467c
C. pneumoniae, 513
H. influenzae, 449
Legionella, 512-513
M. pneumoniae, 511
micobacteria no tuberculosa, 494
leptospirosis, 498
M. catarrhalis, 452
neumonía extrahospitalaria, 725c
otitis media, 252c
profilaxia
endocarditis infecciosa, 381c
exacerbación de EPOC, 721
meningocócica, 1025
shigellosis, 396
tos ferina, 451
treponematosis endémica, 497
uretritis en varones, 399
Azoemia, 197-199, 198f, 198c. *Véase también* Insuficiencia renal aguda (ARF)
Azoles
candidosis, 262, 571
farmacología, 569
AZT. *Véase* Zidovudina (AZT, azidotimidina)

B

Babesiosis, 122, 592
Babinski, signo, 233c, 951
Bacillus cereus, infecciones, 387
Bacilo Calmette-Guérin (BCG), 334, 490
Bacilos gramnegativos (GNB)
Bartonella, 466-469
Brucella, 462-463
entéricos, 453-458
Aeromonas, 458
E. coli extraintestinal, 454
E. coli patógena intestinal, 455
Klebsiella, 455-456
Proteus, 456-457
Francisella tularensis, 464
Yersinia pestis, 465
Baclofeno
distonía, 237
esclerosis múltiple, 1019
Bacteremia
clostridios, 473
E. coli, 454
estreptocócicas, 437, 439
Klebsiella, 456
listeriosis, 446-447
P. aeruginosa, 459, 460c
S. aureus, 427
Bacteria facultativa, 469
Bacterianas, infecciones. *Véase también bacteria y enfermedad específica*
linfadenopatía, 190c
meningitis crónica, 1033-1034c
pacientes con HSCT, 366
Bacterias
anaerobias, 469
microaerófilas, 469
Bacteriuria asintomática (ABU), 776, 778
Bacteroides fragilis, infecciones, 474, 475
BAL (lavado broncoalveolar), 710
Bario
estudios con contraste, 170
trago, 162, 165, 323
Barotrauma, 76
Barrett, esófago, 161, 322
Bartonella, infecciones, 466-469, 467c
angiomatosis bacilar, 468
endocarditis, 378t, 468
enfermedad de Carrión, 468-469
enfermedad por arañazo de gato, 467-468
fiebre de las trincheras, 468
peliosis bacilar, 468
Basofilia, 276
Basofílico, punteado, 265
BCG (bacilo de Calmette-Guérin), 334, 490
Becker, distrofia, 1054
Beclometasona, rinitis alérgica, 838
Behçet, síndrome, 1039c
Belimumab, SLE, 845
Bell, parálisis, 517, 997
Belsey, técnica, 161
BEN (nefropatía endémica balcánica), 772
Benceno, derivados, intoxicación, 815

Benserazida/levodopa, enfermedad de Parkinson, 980c
Bentiromida, pruebas, 170
Benznidazol, enfermedad de Chagas, 595
Benzodiazepinas
- abstinencia alcohólica, 1083
- fibromialgia, 868
- tétanos, 470
- trastornos
  - ansiedad generalizada, 1068
  - pánico, 1067
  - sueño, 242
- vértigo, 228c

Benzonatato, tos, 148
Beriliosis, 717
β bloqueadores
- angina crónica estable, 674
- arritmias supraventriculares, 663
- bocio multinodular tóxico, 893
- disección de la aorta, 695, 696c
- estenosis mitral, 632
- fibrilación auricular, 686
- hipertensión, 651, 652c, 654c
- insuficiencia cardiaca, 688, 689c, 690, 690c, 692
- miocardiopatía
  - dilatada, 640
  - hipertrófica, 643
- prevención de migraña, 220c
- prolapso de la válvula mitral, 636
- síndrome de Wolff-Parkinson-White, 686
- STEMI, 661-662, 667
- taquiarritmias, 680-681c
- taquicardia sinusal, 663
- tirotoxicosis, 890
- UA/NSTEMI, 670, 671
- varices esofágicas, 832

β caroteno, protoporfiria eritropoyética, 945
β-lactámico, infecciones
  - *Corynebacterium*, 443
  - enterocócicas, 440
  - estafilocócicas, 430, 431c
  - grupo HACEK, 453c
  - neumocócicas, 424
  - *P. aeruginosa*, 460, 460c
  - vías urinarias, 777c, 778

Betanecol, hiporreflexia vesical, 1019
Bevacizumab, cáncer
  - cervical, 341
  - colorrectal, 328
  - renal, 335

BFM, régimen, linfoma/leucemia de Burkitt, 301
Bicarbonato
- retención renal, 20
- tratamiento
  - acidosis metabólica, 20
  - acidosis tubular renal, 775
  - síndrome de lisis tumoral, 113

Biguanidas, diabetes mellitus, 908c
Bilastina, rinitis alérgica, 838
Bilirrubina sérica, 804
- fracción conjugada (directa), 179

Binswanger, enfermedad (enfermead difusa de la sustancia blanca), 974, 975f
Biomarcadores cardiacos
- STEMI, 658
- UA/NSTEMI, 688

Biopsia
- cutánea, 256
- hepática, 186
- médula ósea, 266-267
- nódulo centinela, 320
- próstata, 343, 344f
- pulmonar, 737

Bioterrorismo, 361
- microbiano, 361

Bipolar, trastorno, 1065-1066
Bisacodilo, constipación, 50c
Bisfosfonatos
- actinomicosis, 479
- cáncer
  - mama, 321
  - próstata, 344
- cirrosis biliar primaria, 829
- hipercalcemia, 351
- osteoporosis, 934

Bisinosis, 717
Bisoprolol, insuficiencia cardiaca, 690c
Bivalirudina
- STEMI, 662
- UA/NSTEMI, 670

Blastomicosis, 580-582, 1035c
- sudamericana, 581-582

Blefaroespasmo, 997
Bleomicina, cáncer testicular, 336
Bloqueadores neuromusculares, 32-33
Bloqueo auriculoventricular (AV)
    causas, 678c
    farmacoinducido, 678c
    primer grado, 677, 679f
    segundo grado, 677, 679f
    STEMI, 663
    tercer grado (completo), 678, 679f
Bloqueo de rama
    derecho, 619f
    izquierdo, 619f, 621t
BNP. *Véase* Péptido natriurético tipo B
Bocio, 887, 892-893
Bordetella pertussis, infecciones. *Véase* Tos ferina
Bornholm, enfermedad, 544
Borrelia burgdorferi, infecciones. *Véase* Lyme, borreliosis
Borrelia miyamotoi, infecciones, 499
Borrelia recurrentis, infecciones, 498-499
Bortezomib, mieloma múltiple, 302
Bosentán
    esclerosis sistémica, 848
    hipertensión pulmonar, 702
Botulismo, 471-472, 991, 1050
    de lactantes, 471-472
Bowen, enfermedad, 308
BPPV (vértigo postural paroxístico benigno), 227, 227c, 228c, 229
Bradiarritmias
    bloqueo AV, 677-678, 678c
    disfunción del nódulo sinoauricular, 677
    estudio, 60, 60f
    STEMI, 663
Bradicardia, 677
Bradicinesia, 233, 236
Brazo-tobillo, índice, 613, 697
Brecha osmolar, 19
Brenner, tumores, 338
Brill-Zinsser, enfermedad, 506
Broca, afasia, 239c, 240
Bromocriptina
    acromegalia, 881
    hiperprolactinemia, 880
Broncodilatadores
    asma, 713
    bronquiectasia, 729
    corazón pulmonar, 693
    EPOC, 720, 721
Broncoscopia, 149, 149f, 710
Bronquiectasia, 727-729
Bronquiolitis respiratoria, 738
Bronquitis, hemoptisis, 148
Brown-Séquard, síndrome, 235c, 1002
Brucelosis, 462-464, 463c, 1034c
Brugia, infecciones. *Véase* Filariosis linfática
Budd-Chiari, síndrome, 188f
Bulimia nerviosa, 1079, 1080
Bumetanida
    edema, 153c
    hipertensión, 655
    insuficiencia cardiaca, 690c
BUN (nitrógeno uréico sanguíneo), 197
Buprenorfina
    abuso, 1084
    mantenimiento opioide, 1086
Bupropión
    antidepresivo, 1070
    interrupción del tabaquismo, 720, 1103
Burkholderia cepacia, infecciones, 461c, 462
Burkholderia mallei, infecciones, 462
Burkholderia pseudomallei, infecciones, 462
Burkitt, linfoma/leucemia, 294, 296f, 300-301, 528
Bursitis, 869
Buspirona, trastorno por ansiedad generalizada, 1068
Butorfanol
    dolor, 39c
    migraña, 218c

C

Cabazitaxel, cáncer de próstata, 343
Cabergolina
    acromegalia, 881
    hiperprolactinemia, 880
Cabeza, prueba de impulso, vértigo, 226
Cabeza y cuello, infecciones, anaerobias, 475
CABG (derivación arterial coronaria con injerto), 664, 671, 676
Cabozantinib, cáncer renal, 335
Cadenas ligeras, enfermedad por depósito, 772-773, 773c
Cafeína, migraña, 217c

Calambre muscular, 1053
Calamina, loción, picaduras de insectos, 125
Calcio
antagonistas, tétanos, 470
conductos, antagonistas
angina crónica estable, 674-675
esclerosis sistémica, 848
estenosis mitral, 632
fibrilación auricular, 686
hipertensión, 651, 653c, 654c
pulmonar, 702
trastornos vasoespásticos, 698
tratamiento
cirrosis biliar primaria, 829
colangitis esclerosante primaria, 803
hipermagnesemia, 930
hiperpotasemia, 16c
hipocalcemia, 929
hipoparatiroidismo, 929
osteoporosis, 934
prevención de cáncer de colon, 1100
Calcipotriol, psoriasis, 259
Calcitonina, hipercalcemia, 351, 927c
Calcitriol
hipoparatiroidismo, 929
osteomalacia, 935
Cálculos
biliares, 138c
de pigmento, 799
renales, 385
Calicivirus, infecciones, 389-390
Calvert, fórmula, 339
Cambios mínimos, enfermedad, 764
Campilobacteriosis, 394-395, 403
Campo visual, definición, 229
Canagliflozina, diabetes mellitus, 909c
Cáncer. *Véase también tipos y sitios específicos*
anal, 330, 414
compresión de la médula espinal, 98-99
depresión, 1064
detección, 1088-1090c, 1095-1096
dolor de cuello, 212
fatiga, 133c
hemoptisis, 148
infecciones en pacientes, 362-366, 363c, 365f
leucocitosis, 275
meningitis, 1038c
metástasis del sistema nervioso, 1011c, 1012
pérdida de cáncer, 135
prevención, 1095c
signos de alerta, 1101
síndromes paraneoplásicos
endocrinos, 348-351
neurológicos, 352-355, 352c
urgencias oncológicas, 109-113
vacunación de pacientes, 369-371
Cáncer cervicouterino, 340-341
detección, 341, 1091c, 1096-1097c
estadificación y pronóstico, 339c, 340
factores de riesgo, 1101
incidencia y epidemiología, 340-341
manifestaciones clínicas, 414
prevención, 341, 414, 1101
síndromes paraneoplásicos, 349c
Cáncer colorrectal, 327-330
detección, 330, 1089-1090c, 1091c, 1095, 1097c, 1100
diagnóstico, 328
estadificación y pronóstico, 329f
etiología, 327
factores de riesgo, 327-328, 1100
manifestaciones clínicas, 328
patología, 328, 329f
prevención, 330, 1100
tratamiento, 328
Cáncer de cabeza y cuello, 308-309
cuadro clínico, 309
incidencia y epidemiología, 309
infecciones, 363c
prevención, 310, 1101
sídromes paraneoplásicos, 349c
tratamiento, 309
urgencias oncológicas, 110-111
Cáncer de mama, 316-321
detección, 1089-1090c, 1091c, 1095, 1096c
diagnóstico, 317-318, 317f
emergencias oncológicas, 110-111
epidemiología, 316
estadificación, 318-320, 318-319c
factores de riesgo, 1099
genética, 317
incidencia, 316
infecciones, 363c
metastásica, 321

Cáncer de mama (*cont.*)
 nódulo linfático axilar, 348
 prevención, 321, 1100
 pronóstico, 320c
 sídromes paraneoplásicos, 349c, 353c, 354c
 tratamiento, 320-321
Cáncer de piel, 305-310
 carcinoma de células basales, 307
 detección, 1099c
 melanoma. *Véase* Melanoma
 prevención, 308
 síndromes paraneoplásicos, 349c
Cáncer de próstata, 342-345
 detección, 1090-1091c, 1095, 1098-1099c
 factores de riesgo, 1100
 metástasis ósea osteoblástica, 348
 prevención, 345, 1100-1101
 tratamiento, 343-345
 urgencias oncológicas, 110-111
Cáncer de sitio primario desconocido (CUPS), 345-348
 biopsia, 346-347c
 citogenético, 346-347c
 cuadro clínico, 345
 histología, 346c, 347
 marcadores de citoqueratina, 347f
 pronóstico, 347
Cáncer ovárico, 339-340, 339c
 detección, 1098c
 estadificación y pronóstico, 339c
 infecciones, 363c
 paraneoplásicas, 353c
 síndromes paraneoplásicos, 349c
Cáncer pulmonar, 310-316
 adenocarcinoma, 314c, 315
 causas, 716-718
 células
  no pequeñas, 314c, 315
  pequeñas, 314c, 315
 clasificación histológica, 310
 cuello. *Véase* Cáncer de cabeza y cuello
 detección, 315, 1095, 1098c
 diagnóstico, 709
 dolor torácico, 138c
 endometrial, 339c, 340
 esofágico, 321-322, 349c
 estadificación, 311, 312-313c
 etiología, 310, 311f
 factores de riesgo, 1100
 ginecológico, 339-341
 incidencia, 310
 manifestaciones clínicas, 311
 prevención, 1100
 pronóstico, 315, 316c
 rectal, 330
 riñón. *Véase* Cáncer renal
 síndromes paraneoplásicos, 349, 349-350c, 353c, 354c
 testicular, 335-336, 337f
 tratamiento, 313, 314-315c, 315
 urgencias oncológicas, 110-111
 vías genitourinarias, 333-337
Cáncer renal, 334-335
 emergencias oncológicas, 111-112
 epidemiología, 334-335
 etiología, 335
 patología, 335
 presentación clínica, 335
 tratamiento, 335
Cancrum oris, 475
Candesartán
 hipertensión, 653c
 insuficiencia cardiaca, 690c
 profilaxia para la migraña, 220c
 STEMI, 662
Candidosis, 570-571
 cutánea, 258, 262
 esofágica, 166
 infecciones de vías urinarias relacionadas con sondas, 778
 invasión profunda, 570-571
 meningitis, 1035c
 microbiología y epidemiología, 570
 mucocutánea, 570
 pacientes con cáncer, 364
 prevención, 571
 tratamiento, 262
 vulvovaginal, 262, 400-401, 570
Caolina-pectina, diarrea, 170
Capacidad
 de difusión pulmonar, 707
 pulmonar total, 705, 705f
 total de captación de hierro, 268, 268f, 270c
 vital forzada, 705, 705f

Capecitabina
cáncer de mama, 321
cáncer pancreático, 331
carcinoma gástrico, 323
Capnocytophaga canimorsus, infecciones, 115, 116c
Capsaicina, crema
osteoartritis, 862
polineuropatía, 1044, 1045c
Capsulitis adhesiva, 870
Captoprilo
hipertensión, 653c
insuficiencia cardiaca, 688, 690c
STEMI, 662, 667
Carbamazepina
convulsiones, 967c
dolor, 37, 39c
esclerosis múltiple, 1019
neuralgia
glosofaríngeo, 1000
trigémino, 995
polineuropatía, 1045c
trastorno bipolar, 1066
Carbapenémicos, infecciones por
Aeromonas, 458
E. coli extraintestinal, 454
GNB entérica, 458
Klebsiella, 456
micobacteria no tuberculosa, 494
P. aeruginosa, 460c
Carbidopa/levodopa, enfermedad de Parkinson, 978, 980c
Carbidopa/levodopa/entacapona, enfermedad de Parkinson, 980c
Carbimazol, tirotoxicosis, 890
Carbohidratos, necesidad, 41
Carbón vegetal activado
hepatitis inducida por fármacos y sustacias tóxicas, 815
intoxicación paralítica por moluscos, 122
protoporfiria eritropoyética, 945
Carbonato de calcio, hiperfosfatemia, 754
Carboplatino, cáncer
cabeza y cuello, 309
ovarios, 339
vesical, 334
Carbunco, 427
Carcinoide
síndrome, 331, 332c
tumores, 331-332, 349c
Carcinoma
de células basales (BCC), 256f, 307
ductal *in situ*, 320
embrionario, 336
esofágico, tratamiento con láser, 322
gástrico, 322-324
hepatocelular, 330-331
verrugoso, 308
Carcinomatosis peritoneal, 188f, 348
en mujeres, 348
Cardiaca, enfermedad
cianosis, 145-146, 146c
congénita. *Véase* Cardiopatías congénitas
CT, 625-626, 626c
depresión, 1064
detección, 1088-1090c
disnea, 143, 144f
dolor torácico, 138c
ecocardiografía, 622-623
edema, 150-151, 152
enfermedad de Lyme, 495
factores de riesgo, 667, 1092-1093, 1092c
fatiga, 133c
MRI, 625, 626c
mujeres, 1104-1105
náusea y vómito, 159c
pérdida de peso, 136c
prevención, 1089-1090c, 1092-1094, 1093c
sífilis, 410
síncope, 222
tumoraciones intracardiacas, 623-624, 626c
valvular. *Véase* Valvulopatías cardiacas
varones, 1104
Cardiobacterium hominis, infecciones, 452, 453c
Cardiología nuclear, 625, 626c
Cardiopatía reumática, 632
Cardiopatías, varones, 1093
Cardiopatías congénitas, 627-631
acianótica sin cortocircuito, 629-631
acianóticas con cortocircuito de izquierda a derecha, 627-629

Cardiopatías congénitas (*cont.*)
complejas, 631
ecocardiografía, 625
hipertensión pulmonar, 629
profilaxia de la endocarditis, 631
Cardiorrenal, síndrome, 749
Cardiovascular, enfermedad. *Véase* Cardiaca, enfermedad
Cardioversor desfibrilador implantable (ICD)
insuficiencia cardiaca, 692
miocardiopatía
dilatada, 641
hipertrófica, 643
Caries dental, 475
Carnitina palmitoiltransferasa, deficiencia, 1059
Caroteno sérico, 178
Carvedilol
hipertensión, 652c
insuficiencia cardiaca, 688, 690c
CASPAR, criterios, artritis psoriásica, 858c
Caspofungina
aspergilosis, 574c
esofagitis por *Candida*, 166
farmacología, 569
septicemia/choque séptico, 68c
Castleman, enfermedad, 524
Cataplejía, 225, 243, 244c
Catéter, infecciones relacionadas
pacientes con cáncer, 362, 364
vías urinarias, 778
Catéter venoso central, infecciones, 359c, 360
Catéteres centrales coagulados, 110
Cateterismo cardiaco
hipertensión pulmonar, 700
miocardiopatía, 642
pericarditis constrictiva, 648
tamponamiento cardiaco, 647
CBT. *Véase* Cognitiva conductual, terapia (CBT)
CD (enfermedad de Crohn), 791. *Véase también* Intestinal inflamatoria, enfermedad (IBD)
Cefalea. *Véase también tipos específicos*
causas, 215c
de esfuerzo, 215c, 221
estudio, 215
histamínica, 215, 215c, 219-220
tensional, 218
Cefalexina
infecciones estafilocócicas, 433c
infecciones estreptocócicas, 436
profilaxia por endocarditis infecciosa, 381c
Cefalosporinas
artritis infecciosa, 420
colecistitis, 801
epiglotitis, 254
infecciones
estafilocócicas, 430
meningocócicas, 445
neumocócicas, 424
urinarias, 778
infecciones por
Aeromonas, 458
E. coli extraintestinal, 454
H. influenzae, 449
Proteus, 457
M. catarrhalis, 452
peritonitis, 382-383
salmonelosis, 394
Cefazolina
celulitis, 415c
endocarditis infecciosa, 377c
infecciones
estafilocócicas, 431c
estreptocócicas, 431c, 439
peritonitis, 383
profilaxia para endocarditis infecciosa, 381c
Cefdinir, otitis media, 252c
Cefepima
absceso cerebral, 1030
infecciones por *P. aeruginosa*, 460-461c
meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
neumonía
extrahospitalaria, 725c
hospitalaria, 727c
osteomielitis, 421c
septicemia/choque séptico, 68c
Cefixima, infecciones gonocócicas, 406c, 407c
Cefotaxima
absceso cerebral, 1030
artritis infecciosa, 420
borreliosis de Lyme, 496
infección por *H. influenzae*, 449

infecciones
gonocócicas, 406c, 407c
meningocócicas, 445
neumocócicas, 424
leptospirosis, 498
meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
neumonía extrahospitalaria, 725c
nocardiosis, 479
peritonitis, 382
septicemia/choque séptico, 68c
Cefotetán
enfermedad inflamatoria pélvica, 403, 407c
infecciones gonocócicas, 406c
Cefoxitina
enfermedad inflamatoria pélvica, 403
gangrena gaseosa, 416c
infecciones gonocócicas, 406c
infecciones por
clostridios, 474c
micobacterias no tuberculsas, 494
mordida de animales, 415c
mordida de humano, 116c
Cefpodoxima, neumonía extrahospitalaria, 725c
Ceftazidima
absceso cerebral, 1030
fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer, 113
infecciones por *P. aeruginosa*, 460-461c
meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
mieloidosis, 461c
neumonía hospitalaria, 727c
neutropenia, 287
osteomielitis, 421c
peritonitis, 383
Ceftizoxima, infecciones gonocócicas, 406c
Ceftriaxona
absceso cerebral, 1030
artritis infecciosa, 420
borreliosis de Lyme, 496
brucelosis, 464
chancroide, 413
endocarditis infecciosa, 376-378c, 379
enfermedad inflamatoria pélvica, 403, 406c
epididimitis, 400
fiebre tifoidea, 393
infecciones
gonocócicas, 406c, 407c
meningocócicas, 445
neumocócicas, 424
infecciones por
Bartonella, 467c
grupo HACEK, 453c
H. influenzae, 449
leptospirosis, 498
meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
neumonía
extrahospitalaria, 725c
hospitalaria, 727c
nocardiosis, 479
osteomielitis, 421c
otitis media, 252c
peritonitis, 382
proctitis, proctocolitis, enterocolitis, y enteritis, 405
profilaxia
endocarditis infecciosa, 381c
meningocócica, 1025
septicemia/choque séptico, 68c
shigellosis, 396
uretritis en varones, 399
Cefuroxima
borreliosis de Lyme, 496
neumonía extrahospitalaria, 725c
otitis media, 252c
Ceguera
monocular transitoria, 230
del río, 604
Celecoxib
dolor, 38c
prevención de cáncer de colon, 1100
Células
de los islotes, tumores
pancreáticos, 332-333, 332c
síndromes paraneoplásicos, 349c
germinales, tumores, ováricos, 338
Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT)
ALL, 300
CLL, 297
CML, 289
después de infecciones, 367c
infecciones en receptores, 366-368
inmunodeficiencia combinada grave, 842
linfoma folicular, 298

Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT) (*cont.*)
síndromes mieloproliferativos, 289
vacunación de los receptores, 369-370c
Celulitis
auricular, 249
clostridial, 473
diagnóstico, 436
E. coli, 454
estreptocócica, 436, 436c
Klebsiella, 456
manifestaciones clínicas, 417
microbiología, 417
Nocardia, 478
pacientes con cáncer, 362, 363c
patogenia, 417
tratamiento, 415c
Centro de control toxicológico, 119
Cepacia, síndrome, 462
Cerebritis, 1020, 1029
Cernunnos, deficiencia, 840
Ceruloplasmina sérica, 946
Cervicitis mucopurulenta, 401-402
Cestodos, infecciones, 606-610
Cetirizina
rinitis alérgica, 838
urticaria/angioedema, 837
Cetoacidosis
alcohólica, 17, 18c
diabética (DKA), 911
etiología, 22, 104
manifestaciones clínicas, 18c, 104
patogénesis, 22
tratamiento, 19-20, 106c
valores de laboratorio, 104, 105c
ketoconazol
carcinoma suprarrenal, 896
esofagitis por *Candida*, 166
síndrome ACTH ectópico, 351
Cetuximab, cáncer
colorrectal, 328
cuello y cabeza, 309
Cevimelina, síndrome de Sjögren, 849
Chagas, enfermedad, 594-595
Chagoma, 594
Chancro, sífilis, 409
Chancroide, 404c, 413
Charcot
articulación, 867
tríada, 802
Chasquido
de abertura (ruidos cardiacos), 614
de expulsión (ruidos cardiacos), 615
mesosistólicos (ruidos cardiacos), 615
Cheyne-Stokes, respiración, 81
Child-Pugh, clasificación, cirrosis, 827c
CHOP, régimen
carcinoma gástrico, 324
linfoma agresivo, 299
linfoma folicular, 298
Choque, 61-65. *Véase también tipos específicos*
características fisiológicas, 62c
cardiógeno, 62c
características, 62c
causas, 61c
estudio, 32, 33f
tratamiento, 64, 664, 665c, 666f
estudio, 62
gasto cardiaco alto/baja resistencia vascular, 32
hemorragia del GI, 175
hipovolémico, 32, 33f
neurógeno, 61c
obstructivo extracardiaco, 61c
perfiles hemodinámicos, 63f
por distribución, 61c, 62
tratamiento, 63-65, 63f, 64c
Choque tóxico, síndrome (TSS)
estafilocócicos, 428, 429c, 430
estreptocócicos, 436c, 437, 437c
Churg-Strauss, síndrome (granulomatosis eosinofílica con poliangitis), 851
Chvostek, signo, 928
Cianosis, 145-146
causas, 146c
central, 145, 146c
estudio, 146
periférica, 145-146, 146c
Cianuro, intoxicación, 100
Cicatriz, 257c
Ciclobenzaprina
dolor de espalda, 211
esclerosis múltiple, 1019

Ciclofosfamida
cáncer de mama, 320, 321
carcinoma gástrico, 324
CLL, 297
esclerosis
múltiple, 1019
sistémica, 848
glomerulonefritis relacionada con ANCA, 762
insuficiencia renal aguda, 751
linfoma, 298
linfoma/leucemia de Burkitt, 301
miastenia grave, 1053
miopatía inflamatoria, 1059
polineuropatía, 1046
púrpura trobocitopénica idiopática, 280
SLE, 762, 845
vasculitis, 854
Ciclopiroxolamina, infecciones por dermatofitos, 262
Ciclosporiasis, 392
Ciclosporina
anemia aplásica, 274
colangitis esclerosante primaria, 803
enfermedad intestinal inflamatoria, 794
glomeruloesclerosis focal, 765
glomerulonefritis membranosa, 764
gotas, 849
inmunodepresión después de trasplante renal, 758
miastenia grave, 1053
miopatía inflamatoria, 1059
polineuropatía, 1046
psoriasis, 259
Cidofovir
encefalitis viral, 1029
infecciones por
adenovirus, 537
citomegalovirus, 527
HSV, 522c
Cifoescoliosis, 143
Ciguatera, intoxicación, 121
Cilostazol, arteriosclerosis periférica, 697
Cimetidina
gastropatías erosivas, 788
reacción antiveneno, 119
Cinc
deficiencia, 45c
suplemento
encefalopatía hepática, 833
enfermedad de Wilson, 946
Ciprofloxacina
artritis infecciosa, 420
chancroide, 413
colecistitis, 801
cólera, 389
diverticulitis, 796
enfermedad intestinal inflamatoria, 794
fasciitis necrosante, 416c
fiebre
exantemática por picaduras de garrapatas, 505
Q, 510
tifoidea, 393
infecciones
estafilocócicas, 430
urinarias, 778
infecciones por
Aeromonas, 458
Bartonella, 467c
clostridios, 474c
M. pneumoniae, 511
mordedura de animal, 116c, 415c
P. aeruginosa, 460-461c
neumonía
extrahospitalaria, 725c
hospitalaria, 727c
osteomielitis, 421c
pericondritis, 250
peste, 466
prevención de peritonitis, 382
profilaxia meningocócica, 446
septicemia/choque séptico, 68c
pseudoobstrucción intestinal, 797
shigellosis, 396
tuberculosis, 486
Ciproheptadina, urticaria/angioedema, 837
Circulación pulmonar, problemas, 707
Cirrosis
ascitis, 187, 188f
biliar primaria, 828-829
causas, 826c
clasificación de Child-Pugh, 827c
complicaciones, 827, 827c
definición, 826
edema, 151, 152

Cirrosis (*cont.*)
manifestaciones clínicas, 826
peritonitis bacteriana primaria, 382
pruebas de función hepática, 184c
Cirugía
bariátrica, 902-903, 903f
torácica videoasistida (VATS), 711, 737
transesfenoidal
acromegalia, 881
adenomas hipofisarios, 879, 896
Cisplatino
cáncer
cabeza y cuello, 309
cervicouterino, 341
endometrial, 340
gástrico, 323
ovárico, 339
pulmón, 313, 315
testicular, 336
vesical, 334
carcinoma esofágico, 322
Cistectomía, 334
Cisticercosis, 607-608, 608c, 1036c
Cistina, cálculos, 778, 782c
Cistitis
alcalina encrustada, 443
definición, 775
diagnóstico, 246
intersticial, 778-779
Cistoisosporiasis, 392
Citarabina
ALL, 300
AML, 286f, 287
Citoadherencia, 586
Citocina, señalización, deficiencia, 840
Citocinas, 275
Citomegalovirus (CMV), infecciones, 525-527
congénitas, 526
diagnóstico, 527
epidemiología, 525-526
faringitis, 253
hospedador inmunodeprimido, 758-759
microbiología, 525
mononucleosis, 526
patogenia, 526
perinatal, 526
receptores de trasplantes, 368-369, 526-527
tratamiento, 527
Citomegalovirus, inmunoglobulina, 527
Citopenia resistente, 290-291c
con displasia de un linaje, 290c
Citopenias resistentes con displasia de linajes múltiples, 290c
Citoqueratina, cáncer de sitio primario desconocido, 347, 347f
Citrato
clomifeno, infertilidad femenina, 924
magnesio, estreñimiento, 50c
sodio, acidosis metabólica, 20
tratamiento
acidosis tubular renal, 775
nefrolitiasis, 782c
Citrobacter, infecciones, 457
CJD (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), 970c, 971, 975
CKD. *Véase* Nefropatía crónica (CKD)
Cladribina, linfoma folicular, 298
Clamidia, infecciones
C. pneumoniae, 513
cervicitis, 401-402
conjuntivitis por inclusión del adulto, 514-515
diagnóstico, 408
enfermedad inflamatoria pélvica, 402-403
epidemiología, 408
epididimitis, 400
infecciones vulvovaginales, 400-401
manifestaciones clínicas, 408
microbiología, 408
proctitis, proctocolitis, enterocolitis, y enteritis, 403, 405
tracoma, 514-515
tratamiento, 408
uretritis, 400
Claritromicina
erradicación de *H. pylori*, 787c
infecciones por
H. influenzae, 449
Legionella, 512-513
micobacterias no tuberculosas, 494
M. catarrhalis, 452
neumonía extrahospitalaria, 725c

profilaxia para endocarditis infecciosa, 381c
tos ferina, 451
Claudicación intermitente, 696
Claustrofobia, 1069
Clindamicina
absceso pulmonar, 730
actinomicosis, 481
babesiosis, 592
celulitis, 415c
difteria, 442
enfermedad inflamatoria pélvica, 403, 407c
fascitis necrosante, 416c
gangrena gaseosa, 416c
infecciones
estafilocócicas, 433c, 434
estreptocócicas, 436c, 439
neumocócicas, 424
infecciones por
clostridios, 474c
Corynebacterium, 443
mordedura de animales, 116c, 415c
Pneumocystis, 584c
mordedura de serpiente, 117c
osteomielitis, 421c
otitis media, 252c
paludismo, 588c
profilaxia por endocarditis infecciosa, 381c
septicemia/choque séptico, 68c
sinusitis, 249c
toxoplasmosis, 598
vaginosis bacteriana, 401
CLL. *Véase* Leucemia, linfocítica crónica (CLL)
Clobazam, convulsiones, 961c
Clofazimina, lepra, 492
Clomipramina
farmacología, 1071
narcolepsia, 244
trastorno obsesivo compulsivo, 1068
Clonazepam
convulsiones, 961c, 967c
disnea, 51c
dolor, 39c
mioclono, 238
posterior a la hipoxia, 101
vértigo, 228c
Clonidina
abstinencia a narcóticos, 1085
ascitis, 188
interrupción de tabaquismo, 1103
síntomas de menopausia, 922
tics, 238
Clonorquiosis, 606
Clopidogrel
prevención de apoplejía, 89
STEMI, 662, 667
trastornos trombóticos, 283
UA/NSTEMI, 670, 671
Cloranfenicol
fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, 504
fiebre exantemática por picadura de garrapata, 505
infecciones
anaeróbicas, 476c
por *Bartonella*, 467c
peste, 466
Clorazepato, 1075c
Clordiazepóxido, abstinencia de alcohol, 1083
Clorfeniramina
rinitis alérgica, 838
urticaria/angioedema, 837
Cloroquina
enfermedad de Whipple, 482
enfermedad intestinal inflamatoria, 794
paludismo, 588c
porfiria cutánea tardía, 945
profilaxia para malaria, 590c
Clorpromazina
delirio, 52t
migraña, 218c
tétanos, 470
Clortalidona, hipertensión, 652c
Cloruro de potasio, parálisis periódica, 1060
Clostridios, infecciones
C. botulinum, 471-472
C. perfringens, 416c, 418, 473, 474c
C. tetani, 469-471
contaminación de heridas, 473
entérica, 387, 473
piel y tejido suave, 473
tratamiento, 474c
Clostridium difficile, infecciones, diarrea, 397-398
Clotrimazol, candidosis, 401
Cloxacilina, endocarditis infecciosa, 377c

Clozapina
dosis y efectos secundarios, 1077c
esquizofrenia, 1067
CML. *Véase* Leucemia, mieloide crónica (CML)
CMV
infecciones. *Véase* Citomegalovirus (CMV), infecciones
régimen, cáncer vesical, 334
Coagulación, trastornos, 279-280
enfermedad hepática, 185
hemorragia intracraneal, 84c
Coagulación intravascular diseminada (DIC), 278
Cobre, trastornos del metabolismo, 945-946
Coccidioidomicosis, 578-579, 1034c
Cockcroft-Gault, fórmula, 197
Codeína
abuso, 1084
disnea, 51c
dolor, 38c
tos, 148
CODOX-M, régimen, linfoma de Burkitt, 301
Cognitiva conductual, terapia (CBT)
insomnio, 242
lumbalgia crónica, 211
síndrome de fatiga crónica, 135
Cola de caballo, síndrome, 1004
Colágena, enfermedades vasculares, 275
Colangiografía, 800c
transhepática percutánea, 800c
Colangiopancreatografía, 800c, 802
retrógrada endoscópica (ERCP), 800c, 802
Colangitis, 802-803
esclerosante primaria (PSC), 803
Colecistectomía, 800, 801, 803
Colecistitis, 801-802
Colectomía, 327, 794
Coledocolitiasis, 802-803
Colelitiasis, 799-800, 800c
Cólera, 387, 389
sustitución de líquidos, 387
Colesevelam, dislipidemia, 939c
Colestasis, pruebas de función hepática, 184c
Colesterol, 936. *Véase también* Hipercolesterolemia
cálculos, 799
HDL, 936. *Véase también* Hipercolesterolemia
LDL, 936. *Véase también* Hipercolesterolemia
Colestipol, dislipidemia, 939c
Colestiramina
cirrosis biliar primaria, 829
colangitis esclerosante primaria, 803
dislipidemia, 938c
hepatitis
por sustancias tóxicas y fármacos, 815
viral aguda, 814
nefrolitiasis, 781c
protoporfiria eritropoyética, 945
síndrome de colon irritable, 795, 796c
Cólico biliar, 801
Colinesterasa, inhibidores, enfermedad de Alzheimer, 973
Colistina, infecciones por
GNB entérica, 458
Klebsiella, 456
P. aeruginosa, 461c
Colitis
amebiana, 396-397
isquémica, 798
ulcerosa, 791. *Véase también* Intestinal inflamatoria, enfermedad (IBD)
Colon
espástico, 794
irritable, síndrome (IBS), 794-795, 795c, 796c
Colonoscopia
angiodisplasia colónica, 798
detección de cáncer colorrectal, 330, 1095, 1097c
diagnóstico de cáncer colorrectal, 328
diarrea, 170
hemorragia del tubo digestivo, 175
pólipos de colon, 326
Colostomía, cáncer anal, 330
Colquicina
amiloidosis, 875
gota, 864, 865
pericarditis, 645
pseudogota, 866
Columna vertebral, manipulación, espalda, dolor crónico, 211
Coma, 76, 79-81
barbitúrico, 95c
diagnóstico diferencial, 80c

estudio, 79
movimiento de los ojos, 81
patrones respiratorios, 81
respuesta, 79
signos pupilares, 81
traumatismo craneal, 97-98
Complejo
motor migratorio, 167
Mycobacterium avium (MAC), infecciones, 492-494
Complejos inmunitarios, trastornos, 48
Componente M, 301
Comportamiento compensatorio, 1079
COMT, inhibidores, enfermedad de Parkinson, 978
Comunicación
interauricular (ASD), 627-628
interventricular (VSD), 616c, 628-629
Condiloma
anal, 798
plano, 409
Condilomas acuminados, 256f, 413
Condrocalcinosis, 865
Conducta alimentaria, trastornos, 1079
epidemiología, 1079
manifestaciones clínicas, 1079-1080
mujeres, 1106
tratamiento, 1080
Conducto arterioso, persistencia, 616c, 629
Conductos biliares, valoración diagnóstica, 800c
Confusión, 76
Conivaptano, SIADH, 112, 351, 886
Conjuntivitis
hemorrágica aguda, 545
por inclusión de adulto, 514-515
tracoma, 514-515
Conmoción, 96-97
Consumos alimenticios de referencia (DRI), 41
Contractura muscular, 1054
Conversión, trastornos, 1069
Convulsiones, 956. *Véase también* Epilepsia
estudio del paciente, 956, 960f
clasificación, 956, 956c
comparada con síncope, 225
diagnóstico diferencial, 957, 958c
EEG, 958
etiología, 956, 957c
farmacoinducida, 959
focales, 956. *Véase también* Convulsiones
generalizadas, 956, 956c
gran mal (tónico-clónicas), 956
imágenes, 960, 967
pruebas de laboratorio, 958
tratamiento, 961-966c, 967-968, 967c
Coordinación, pruebas, 951
COP (neumonía organizativa criptógena), 736, 738
COPD. *Véase* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Coprolalia, 238
Coral de fuego, 120
Corazón
exploración física, 613-617
pulmonar, 692-693
tamaño de las cavidades y función ventricular, 622-623
trasplante, infecciones posteriores, 368-369
Corea reumática (Sydenham), 237
Coreoatetosis, 237
Coriocarcinoma, 336, 349c
Coriomeningitis linfocítica (LCM), 549, 1037c
Coriorretinitis, toxoplasmosis, 597
Coronariopatía (CAD), 627f. *Véase también* Angina crónica estable
Coronavirus, infecciones, 533, 534c, 535
Corteza occipital, lesiones, 230
Corticosteroides, tratamiento. *Véase* Glucocorticoides, tratamiento
Cortisol, exceso, 896
Cortisona, hipopituitarismo, 883c
Corynebacterium diphtheria, infecciones, 441-442
Corynebacterium ulcerans, infecciones, 443
Corynebacterium urealyticum, infecciones, 443
Costra (lesión cutánea), 257c, 417
COX-2, inhibidores, osteoartritis, 862
Coxiella burnetii, endocarditis, 378c. *Véase también* Fiebre, Q
Creatinina
depuración, 197
sérica, 753

CREST, síndrome, 847
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD), 970c, 971, 975
Crioglobulinemia, 768c
Crioprecipitado, 47, 280
Crioterapia
infecciones por HPV, 414
verrugas, 262
Criptococosis
diagnóstico, 573, 576
epidemiología, 573
manifestaciones clínicas, 573
meningitis, 364, 1034c
tratamiento, 576
Criptosporidiosis, 391-392
Crisis
aplásica
infecciones por parvovirus, 542
transitoria (TAC), 542
miasténica, 1053
tirotóxica (tormenta tiroidea), 889, 891
Crizotinib, cáncer pulmonar, 315
Crohn, enfermedad (CD), 791. *Véase también* Intestinal inflamatoria, enfermedad (IBD)
Cromoglicato disódico
asma, 714
mastocitosis sistémica, 839
rinitis alérgica, 838
Cronkhite-Canadá, síndrome, 325
Crup, 536-537
CT. *Véase* Tomografía computarizada (CT)
Cuadrantopsia, 230f
Cuadriparesia, 234c, 235f
Cuello, debilidad, 1000
Cuidado paliativo. *Véase* Paciente con enfermedad terminal
Cullen, signo, 804
CUPS. *Véase* Cáncer de sitio primario desconocido (CUPS)
CURB-65, 724
Cushing, síndrome
diagnóstico, 896
etiología, 895
manifestaciones clínicas, 896
paraneoplásico, 348-349, 349c, 351
tratamiento, 896
CXR. *Véase* Radiografía torácica (CXR)

D
Dabigatran
fibrilación auricular, 686
trastornos trombóticos, 282
Dacarbazina, melanoma, 307
DAH (hemorragia alveolar difusa), 148, 149
Dalteparina
trastornos trombóticos, 281
tromboembolia venosa, 733
Danazol
hemólisis autoinmunitaria, 274
púrpura trombocitopénica idiopática, 280
Dantroleno, esclerosis múltiple, 1019
Daño renal agudo, 771-772
Dapagliflozina, diabetes mellitus, 909c
Dapsona
glomerulonefritis relacionada con ANCA, 762
infecciones por *Pneumocystis*, 584c
lepra, 492
profilaxia para *Pneumocystis*, 585c
toxoplasmosis, 598
Daptomicina
endocarditis infecciosa, 379
infecciones enterocócicas, 440
infecciones estafilocócicas, 430, 431c, 432c
osteomielitis, 421c
Darunavir, infección por VIH, 563c
Dasatinib, CML, 288
Daunorrubicina
ALL, 300
AML, 286f, 287
DDAVP. *Véase* Desmopresina (DDAVP)
Debilidad, 233-235
causas, 233c
estudio del paciente, 233, 235f
sitio de lesión responsable, 233
valoración diagnóstica, 1055f, 1056f
Decitabina, síndromes mielodisplásicos, 289
Dedos
del pie, músculos e innervaciones, 950c
de los pies azules, síndrome, 697
de salchicha, 857
Defecación, 167
Deferasirox
mucormicosis, 577
talasemia, 273

Deferoxamina
hemocromatosis, 944
talasemia, 273
Degeneración
cerebelar paraneoplásica, 352c, 353c, 354
macular, 230f, 231
Deglución, estudios, 164
Delavirdina, infección por VIH, 559
Delirio
causas, 77c
pacientes con enfermedad terminal, 52, 56c
tratamiento, 52, 52c, 79
valoración por pasos, 78, 78c
Delirio (DT), 1082
Demeclociclina
hiponatremia, 351
secreción inadecuada de vasopresina, 351
SIADH, 112, 351, 886
Demencia, 968-975. *Véase también* Alzheimer, enfermedad (AD)
causas, 969c, 974-975
con cuerpos de Lewy (DLB), 970c, 971, 974, 991
definición, 968
diagnóstico diferencial, 968, 969c, 970c
estudio, 968, 971, 972c
frontotemporal (FTD), 970c, 971, 974
manifestaciones clínicas, 968
multiinfarto, 974
trastornos del sueño, 242
vascular, 970c, 971, 974, 975f
Dengue, fiebre, 550, 552
Denosumab, osteoporosis, 934
Densidad ósea, prueba, 933, 934c
Dentales, procedimientos, profilaxia para la endocarditis, 380, 381c
Depresión
asociada con enfermedad, 1064
inducida por fármacos, 1064
manifestaciones clínicas, 1064
mujeres, 1106
pacientes con enfermedad terminal, 52
pérdida de peso, 135
suicidio, 1064
tratamiento, 52, 1064-1065, 1065f, 1071
Derivación
arterial coronaria con injerto (CABG), 664, 671, 676, 676c
portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), 832
vascular anatómica, 145
Dermatitis, 259-260
alérgica, por contacto, 260
atópica, 256f, 259-260
de contacto, 256f
irritante, 260
seborreica, 256f, 260
Dermatofibroma, 256f
Dermatofitos, infecciones, 258, 261-262
Dermatomas, 954f
Dermatomiositis (DM), 1057-1059, 1058c
Dermatosis neutrofílica febril, pacientes con cáncer, 362
Derrame pleural, 726
diagnóstico diferencial, 740-741c
estudio, 742f
exudativo, 740
toracocentesis, 27-28, 28f
transudativo, 740
Descerebración, respuesta, 81
Descompresión intestinal, 797
Descorticación, respuesta, 79
Desequilibrio, síndrome, diálisis, 755
Desfibrilador externo automático (AED), 57
Deshidratación, paciente con enfermedad terminal, 54c
Desimipramina
dolor, 39c
dosis y efectos secundarios, 39c, 1072c
Desloratadina
rinitis alérgica, 838
urticaria/angioedema, 837
Desmayo, 222, 226-227
Desmielinización osmótica, síndrome, 5
Desmopresina (DDAVP)
diabetes insípida, 6, 884
enfermedad de von Willebrand, 281
hipernatremia, 6
hiponatremia, 2, 5
hipopituitarismo, 883c
Desnutrición, 41-43, 187
Desprendimiento vítreo, 231
Destete, respiración mecánica, 33-34
Desvenlafaxina, 1071, 1072c
DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual), 933

Dexametasona
compresión de la médula espinal, 99
fiebre tifoidea, 393
hirsutismo, 920, 921
infecciones neumocócicas, 425
infecciones por *H. influenzae*, 449
meningitis bacteriana, 1024-1025
mieloma múltiple, 302
presión intracraneal elevada, 95c
prueba de supresión, 896
tormenta tiroidea, 891
tumor cerebral, 1008
Dextroanfetamina
depresión, 52
fatiga, 52
narcolepsia, 244
Dextrometorfano, tos, 148
DGI (infección gonocócica diseminada), 419
Diabetes insípida
central, 5, 199, 199c, 884
farmacoinducida, 5
gestacional, 884
nefrógena, 5, 199, 199c, 884
tratamiento, 6, 884
Diabetes mellitus (DM), 904-912
cáncer pancreático, 331
complicaciones, 905-906, 907
depresión, 1064
diagnóstico, 904-905
enfermedad cardiovascular, 1093, 1093c
etiología, 904
factores de riesgo, 905c
hipertensión, 655
manifestaciones clínicas, 905-906
mujeres, 1105
neuropatía, 991, 1046
paciente hospitalizado, 911-912
prevalencia, 904
tipo 1, 904
tipo 2, 905
tratamiento, 906-907, 907c, 908-910c, 911f, 1093
Diacetilmorfina, 1084
Diálisis
hemodiálisis. *Véase* Hemodiálisis
hipercalcemia, 927c
lenta de poca eficiencia, 751
peritoneal, 751, 755-756, 756c
Diarrea, 167-170
acidosis metabólica, 18c, 19
crónica, exploración física, 169c
exploración de heces, 170
exudativa, 168
hospitalaria, 360-361
infecciosa, 168, 386-398
estudio, 388f
inflamatoria, 386c, 392-398
no inflamatoria, 386-392, 386c
patógenos, 386c
penetrante, 386c
líquida, 386c
motilidad intestinal alterada, 168
osmótica, 167, 170
pacientes con sida, 169c
paraneoplásica, 349c
secretora, 168
síndrome de colon irritable, 795, 796c
tratamiento, 170, 171f, 172f
viajero, 389
Diascopia, 258
Diazepam
abstinencia de alcohol, 1083
esclerosis múltiple, 1019
espasmos musculares, 120
STEMI, 661
vértigo, 228c
Diazóxido, tratamiento, hipoglucemia, 109
DIC (coagulación intravascular diseminada), 278
Diciclomina
enfermedad diverticular, 796
síndrome de colon irritable, 795
Diclofenaco, dolor, 40
Diclofenaco K, migraña, 217c
Diclorofenazona, migraña, 218c
Dicloxacina, infecciones
estafilocócicas, 433c
estreptocócicas, 436
Dietilcarbamazina, filariosis, 603
Difenhidramina
anafilaxia, 114
reacción antiveneno, 119
rinitis alérgica, 838
urticaria/angioedema, 837
Difenilhidantoínato
convulsiones, 964c, 967c

distrofia miotónica, 1057
esclerosis múltiple, 1019
neuralgia del trigémino, 995
polineuropatía, 1045c
Difenoxilato
abuso, 1084
diarrea, 170
enfermedad intestinal inflamatoria, 792
síndrome de colon irritable, 795
Dificultad respiratoria aguda, síndrome (ARDS), 71-73, 72f
Difilobotriosis, 609-610
Difteria, 441-442
Digitálicos
estenosis mitral, 632
insuficiencia cardiaca, 689c
toxicidad, 680c, 689-690
Digoxina
arritmias, 684c
supraventriculares, 663
corazón pulmonar, 693
fibrilación auricular, 686
insuficiencia cardiaca, 688-689
taquiarritmias, 680-681c
Dihidroartemisinina-piperaquina, paludismo, 588c
Dihidroergotamina, migraña, 217c, 219c
Dihidropiridina, trastornos vasoespásticos, 698
Dilatación con globo, trastornos esofágicos, 164
Diltiazem
arritmias, 684c
supraventriculares, 663
disección de la aorta, 695
fibrilación auricular, 686
hipertensión, 653c
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 686
taquiarritmias, 680-681c
UA/NSTEMI, 670
Dimenhidrinato
náusea y vómito, 160
vértigo, 228c
Dimetil fumarato, esclerosis múltiple, 1018
Dinitrato de isosorbide (ISDN)
acalasia, 164
angina estable crónica, 675c
espasmos esofágicos, 165
insuficiencia cardiaca, 690, 690c
Dioctil sulfosuccinato de sodio, hemorroides, 798
Dipiridamol
prevención de apoplejía, 89
trastornos trombóticos, 283
Diplejía facial, 1001
Diplopía, 232, 232c
Directrices avanzadas, 49
Disartria, 83
Disbetalipoproteinemia, 937c, 941
familiar, 937c
Discinesia, 978
tardía, 237, 1074
Disco lumbar, enfermedad, dolor de espalda, 209
Disco vertebral, hernia
aguda, 1005
disco cervical, 212, 214
disco lumbar, 209
Discriminación de dos puntos, 951
Disección aórtica
clasificación, 694, 695f
diagnóstico, 694
dolor torácico, 138, 140f
etiología, 694
manifestaciones clínicas, 694
tratamiento, 695, 696c
Disentería, 389, 396-397
Disestesia, 36
Disfagia, 162-164, 1000
bucofaríngea, 162-164
esofágica, 164
estudio, 162, 163f
paciente con enfermedad terminal, 54c
Disfonía, 1000
Disfunción eréctil, 915-916
Disgenesia reticular, 840
Dislipidemia. *Véase también* Hipercolesterolemia
diabetes mellitus, 907
síndrome metabólico, 656-657, 657c
tratamiento, 938-939c
Dismenorrea, 919, 920
Disnea, 142-144
ARDS, 71
cardiaca vs. pulmonar, 144f
edema pulmonar, 144-145
estudio, 143, 144f

Disnea (*cont.*)
paciente con enfermedad terminal, 51, 51c
tratamiento, 51, 51c
Disolución oral, tratamiento, colelitiasis, 800
Disopiramida
arritmias, 683c
miocardiopatía hipertrófica, 643
Dispepsia, 160-161
Dispositivos
infecciones relacionadas, 358-360, 359c
intravasculares, infecciones, 359c, 360
Distonía, 237
cervical, 237
Distrofia
cinturones de las extremidades, 1054
facioescapulohumeral, 1057
miotónica, 1054, 1057
muscular, 1054
cinturones de las extremidades, 1054
Duchenne, 1054
facioescapulohumeral, 1057
miotónica, 1054, 1057
oculofaríngea, 1057
oculofaríngea, 1057
simpática refleja, 994
Disuria, 245-246
Diuresis osmótica, 199c
Diuréticos
ascitis, 188
complicaciones, 8-9, 152, 154c, 239c
corazón pulmonar, 693
edema, 151-152
estenosis mitral, 632
hipernatremia, 6
hipertensión, 651, 652c, 654c, 655f
pulmonar, 702
insuficiencia
cardiaca, 663-664, 688, 689c, 690c
tricuspídea, 639
miocardiopatía
restrictiva, 642
dilatada, 640
nefrolitiasis, 781c
nefropatía diabética, 766
progresión lenta de la nefropatía, 754
STEMI, 665c
Divalproex, trastorno de ansiedad generalizada, 1068
Diverticular, enfermedad, 796
Diverticulitis, 796
Diverticulosis, 175, 178
Dix-Hallpike, maniobra, 226
DKA. *Véase* Cetoacidosis, diabética (DKA)
DM (dermatomiositis), 1057-1059, 1058c
DM (diabetes mellitus). *Véase* Diabetes mellitus (DM)
DMARD (fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad), artritis reumatoide, 846
DNA fecal, prueba, 1097c
Dobrava-Belgrado, virus, 552
Dobutamina
choque, 64, 64c
edema pulmonar, 70
insuficiencia cardiaca, 91, 664, 664c, 691c
STEMI, 665c
Docetaxel, cáncer de cabeza y cuello, 309
Docusato
calcio, estreñimiento, 50c
sódico, estreñimiento, 50c
sodio
estreñimiento, 174
STEMI, 661
Dofetilida
arritmias, 684c
miocardiopatía dilatada, 641
Döhle, cuerpo, 266
Dolor
abdominal, 154-158
características clínicas, 156-157
causas, 155c
estudio del paciente, 154-157
costocondral, 139
crónico, 36, 40
cuello, 212-214
esofágico, 139f, 141
espalda baja
agudo (ALBP). *Véase* Lumbalgia (LBP)
crónico (CLBP), 211. *Véase también* Lumbalgia (LBP)
espontáneo, 994
estudio del paciente, 35-36
facial, 221, 995-996
fisiopatología, 37, 37f
neuropático, 36, 36c, 40
pélvico, 919-920, 919c

referido
cuello, 212
espalda baja, 207
hombro, 214
regional complejo, síndrome, 994
somático, 36, 36c, 156
torácico, 137-141
causas, 137-141, 138c
diagnóstico diferencial, 139f, 140f
espondilitis anquilosante, 856
estudio, 141
no cardiaco, 164
STEMI, 658
tratamiento, 35-40, 38-39c, 796, 1071
visceral, 36, 36c, 156
Dolutegravir, infección, 559, 565c
Donepezilo, enfermedad de Alzheimer, 973
Donovanosis, 404c, 413
Dopamina
agonista
acromegalia, 881
enfermedad de Parkinson, 978, 980c
hiperprolactinemia, 880
anafilaxia, 114
aumento de la presión intracraneal, 95c
choque, 64, 64c, 664
edema pulmonar, 70
insuficiencia cardiaca, 664c, 689c, 691, 691c
STEMI, 665c
Doripenem, infecciones por *P. aeruginosa*, 460c
Dosulepina, migraña, prevención, 220c
Doxepina
dolor, 39c
dosis y efectos secundarios, 39c, 1072c
Doxiciclina
actinomicosis, 481
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 508
angiomatosis bacilar, 415c
borreliosis de Lyme, 496
brucelosis, 464
conjuntivitis por inclusión del adulto, 515
donovanosis, 413
ehrlichiosis monocitotrópica humana, 508
endocarditis infecciosa, 378c
enfermedad
inflamatoria pélvica, 403, 406-407c
de Whipple, 482
epididimitis, 400
exacerbación de EPOC, 721
fiebre
exantemática de las Montañas Rocosas, 504
Q, 509-510
recurrente, 499
fiebres exantemáticas por picaduras de garrapata, 505
filariosis linfática, 604
infecciones
enterocócicas, 440
estafilocócicas, 433c
gonocócicas, 406c
infecciones por
Bartonella, 467c
Corynebacterium, 443
Legionella, 513
M. pneumoniae, 511
mordedura de roedores, 117c
mordeduras de animales, 415c
linfogranuloma venereo, 408
neumonía extrahospitalaria, 725c
oncocercosis, 604
paludismo, 588c
peste, 466
proctitis, proctocolitis, enterocolitis, y enteritis, 405
profilaxia
enfermedad de Lyme, 123
paludismo, 590c
sífilis, 411c
sinusitis, 249c
tifus
epidémico, 507
murino, 506
treponematosis endémica, 497
tularemia, 465
uretritis en varones, 399
Doxorrubicina
cáncer
endometrial, 340
mama, 320, 321
vesical, 334
linfoma, 299
linfoma/leucemia de Burkitt, 301
mieloma múltiple, 302

Doxorrubicina (*cont.*)
síndrome de Zollinger-Ellison, 789
tumor carcinoide, 332
DRI (consumo de alimentos de referencia), 41
Drogas intravenosas, uso, endocarditis, 373
Dronabinol, pérdida de peso, 137
Dronedarona, arritmias, 684c
DT (delirio), 1082
Duchenne, distrofia muscular, 1054
Duke, criterios, endocarditis infecciosa, 374, 375c
Dulaglutida, diabetes mellitus, 909c
Duloxetina
dolor, 39c
dosis y efectos secundarios, 39c, 1072c
farmacología, 1071
fibromialgia, 868
polineuropatía, 1044, 1045c
Durie-Salmon, estadificación, mieloma múltiple, 303c
Dutasterida
hiperplasia prostática, 342
prevención cáncer de próstata, 345, 1100
DVT. *Véase* Trombosis venosa profunda (DVT)

E

E. coli
enteroagregada y con adherencia difusa (EAEC), infecciones, 455
enterohemorrágica/productoras de toxina Shiga (STEC/EHEC), 395-396, 455
enteroinvasiva (EIEC), infecciones, 455
enteropatógena (EPEC), infecciones, 455
enterotoxígena (ETEC), infecciones, 455
extraintestinal (ExPEC), infecciones, 454
Ébola, virus, infecciones, 552-553
Ebstein, anomalía, 631
EBV, infecciones. *Véase* Virus Epstein-Barr (EBV), infecciones
Eccema, 256f, 259
herpético, 517
ECG. *Véase* Electrocardiografía (ECG)
Ecocardiografía, 622-625
apoplejía, 87
arteriopatía coronaria, 672, 674c
cardiopatía
congénita, 625, 628-630
valvular, 623, 626c
corazón pulmonar, 692
Doppler, 622c
embolia pulmonar, 731
endocarditis, 374
enfermedad
aórtica, 624, 626c, 694
pericárdica, 623-624, 626c
esfuerzo, 622c, 625
estenosis aórtica, 636
hipertensión pulmonar, 700
insuficiencia
aórtica, 638
cardiaca, 688
mitral, 634
miocardiopatía, 641c
miocarditis, 644
palpitaciones, 142
pericarditis, 645, 648
prolapso de la válvula mitral, 636
STEMI, 659
tamponamiento aórtico, 647
transesofágica, 622c
tumores intracardiacos, 626c
usos clínicos, 622-623, 622c, 624f
Ecografía
diagnóstica, 25
endoscópica, 322, 800c
hepatobiliar, 185, 800c
pancreatitis, 804
renal, 752
venosa, 731
Ecolalia, 238
Ecovirus, infecciones, 543, 544, 1037c
Ectima gangrenosa, 459
Ectoparásitos, 610-611
Edema, 150-154
circunscrito, 150
estudio, 152f
farmacoinducido, 151c
generalizado, 150-151
idiopático, 151
insuficiencia cardiaca, 688
linfedema, 699
periorbitario, 150

pulmonar, 150
cardiógeno, 69
causas, 70c
cianosis, 145-146
disnea, 144-145
no cardiógeno, 70, 70c
tratamiento, 69-70
tratamiento, 151-152, 153c
EEG. *Véase* Electroencefalograma (EEG)
Efavirenz, infección por VIH, 559
Efectos secundarios extrapiramidales (EPSE), 1074
Eflornitina, enfermedad del sueño, 596
Ehrlichiosis, 122
monocitotrópica humana (HME), 507-508
Eikenella corrodens, infecciones, 452
Eisenmenger, síndrome, 629
Ejercicio
graduado, terapia, síndrome de fatiga crónica, 135
hábitos, 1094
prueba
coronariopatía, 672, 673f, 674c
palpitaciones, 142
Electrocardiografía (ECG), 618-622
angina recurrente, 667
cardiopatías congénitas, 628-630
corazón pulmonar, 692
disfunción del nódulo sinoauricular, 677
eje promedio, 618
estenosis mitral, 632
frecuencia cardiaca, 618
hemorragia subaracnoidea, 91
hipercalcemia, 15f
hipertensión pulmonar, 700
hipertrofia cardiaca, 619-620, 621c
intervalo
PR, 618
QRS, 619
QT, 619
miocardiopatía, 641c, 642-643
miocarditis, 643
ondas ST-T, 621, 622
palpitaciones, 142
pericarditis, 644
ritmo, 618
sistema de derivaciones, 618f
STEMI, 620, 645c, 658, 659
tamponamiento cardiaco, 647
taquiarritmias, 679, 680-682c
Electroconvulsivo, tratamiento, 1065
Electrodiagnóstico
enfermedades musculares, 1054
mononeuropatía, 1047-1049c
neuropatía periférica, 1044
Electroencefalograma (EEG)
coma, 81
convulsiones, 958
estado epiléptico, 103
Electrolitos, equilibrio, 1
Elefantiasis, 603
Eletriptán, migraña, 217c, 219c
Eliptocitos, 265
Eliptocitosis hereditaria, 271
Eltrombopag, púrpura trombocitopénica idiopática, 280
Elvitegravir, VIH, 565c
Embarazo
ectópico, 919
gonorrea, 405
hipertensión, 651
infecciones
estreptocócicas, 438
vías urinarias, 778
paludismo, 587
toxoplasmosis, 596
Embolectomía, 733
Embolia
arterial, 697
pulmonar (PE)
complicaciones, 730
diagnóstico, 731, 732f
disnea, 143
dolor torácico, 138, 138c, 140f
hemoptisis, 148
masiva, 730
trastornos trombóticos, 281
tratamiento, 281-283, 732-733, 734f
Empagliflozina, diabetes mellitus, 909c
Empiema
anaeróbico, 475
estreptocócico, 423, 436c
Emtricitabina, infección por VIH, 566
Enalaprilo/enalaprilato
hipertensión maligna, 656c
insuficiencia cardiaca, 690c

Encefalitis
estudio del paciente, 1020, 1021-1022f
cortical, 353
cuerpo de inclusión de sarampión (MIBE), 538
equina oriental (EEE), 550
japonesa, 550
límbica, paraneoplásica, 352c, 353, 353c, 354c
pacientes, cáncer, 364
paraneoplásica, 352c, 353, 353c, 354c
rabia, 547
sarampión, 538
tronco del encéfalo, 353
viral
citomegalovirus, 527
diagnóstico, 1028, 1028f
diferencial, 1028
enteroviral, 544
etiología, 1027
manifestaciones clínicas, 1027
pronóstico, 1029
tratamiento, 1029
Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), 1020
Encefalopatía
hepática, 832-833
hipóxica isquémica, 100-101
Wernicke, 1082-1083
Endarterectomía carotídea, 90-91
Endocarditis. *Véase también* Endocarditis infecciosa
prótesis valvulares (PVE). *Véase también* Endocarditis infecciosa
estafilocócica, 430
etiología, 372
grupo HACEK, 452, 453c
manifestaciones clínicas, 374
patogenia, 372-373
tratamiento, 380, 430
trombótica no bacteriana (NBTE), 372-373
válvula tricúspide, 372
válvulas naturales (NVE). *Véase también* Endocarditis infecciosa
estafilocócica, 430
etiología, 372
grupo HACEK, 452
tratamiento, 430
válvulas protésicas, 372-374, 380. *Véase también* Endocarditis infecciosa
Endocarditis infecciosa, 372-381
aguda, 372
Bartonella, 467c, 468
diagnóstico, 374, 375c
epidemiología, 372
estreptocócica, 439
etiología, 72
grupo HACEK, 372, 452
manifestaciones clínicas, 373-374
patogenia, 372-373
prevención, 380, 631
S. aureus, 372, 427-428
subaguda, 372
tratamiento, 374, 376, 378-380, 379-381
Endoftalmitis, *Klebsiella*, 456
Endometritis, 402
Endoscopia
gastropatías, 788
hemorragia del tubo digestivo, 175
úlcera péptica, 786
Enema con bario, 328, 330
Enfermedad
inmunoproliferativa del intestino delgado, 325
pélvica inflamatoria (PID), 402-403, 919
prevención, 1087, 1090-1091c
pulmonar. *Véase* Enfermedad respiratoria
reactiva posmeningocócica, 444-445
renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), 773-774
terminal, paciente con agitación, 56c
Enfermedad endocrina
diabetes insípida. *Véase* Diabetes insípida
diabetes mellitus. *Véase* Diabetes mellitus (DM)
enfermedades musculares, 1060-1061
hipofisaria. *Véase* Hipofisaria, enfermedad
leucocitosis, 275
linfadenopatía, 190c
náusea y vómito, 159c
paraneoplásica, 348-351
pérdida de peso, 136c
síndrome inapropiado de ADH. Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

(SIADH)
suprarrenal. *Véase* Glándula suprarrenal, enfermedad
tiroidea. *Véase* Tiroidea, enfermedad
trastornos del aparato reproductor
femenino, 917-924
masculino, 912-916
tumores del tubo digestivo y páncreas, 331-333
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 718-722
infección por
H. influenzae, 448-449
M. catarrhalis, 451-452
manifestaciones clínicas, 719
prueba de función pulmonar, 718c, 719-720
trastornos del sueño, 242
tratamiento, 720-721
Enfermedad respiratoria. *Véase también* Vías respiratorias, infecciones
ambiental, 715-718
polvos inorgánicos, 716-717
polvos orgánicos, 717
sustancias químicas tóxicas, 717-718
categorías, 706c
cianosis, 145
corazón pulmonar, 692-693
diagnóstico
procedimiento invasivo, 710-711
procedimieto no invasivo, 709-710
disnea, 142-144, 144f
enfermedad pulmonar intersticial. *Véase* Neumopatía intersticial (ILD)
fatiga, 133c
hipertensión pulmonar, 700c
hipoxemia, 708-709, 708f
mecanismos, 708-709
obstructivos, 706-707, 706c
restrictiva, 706-707, 706c
trastornos
circulación pulmonar, 707
función respiratoria, 705-707
intercambio de gas, 707-708
Enfermedades emergentes, 360-361
Enfermedades fármacoinducidas
acidosis metabólica, 18c
anemia, 269, 272c
convulsiones, 59c
delirio, 77c
depresión, 1064
diabetes insípida, 5
edema, 151c
enfermedades del sistema nervioso autónomo, 988
eosinofilia, 275
esofagitis relacionada con píldoras, 166
fatiga, 132, 132c
hemorragia intracraneal, 84c
hepatitis, 815
hiperprolactinemia, 79
hipoglucemia, 107
hirsutismo, 920
ictericia, 182c
insomnio, 242
leucopenia, 276
lupus, 844
miopatía, 1060c, 1061
náusea y vómito, 159c
nefritis, 771-772, 771c
neutropenia, 275-276
obesidad, 901
pérdida de peso, 136c
trastornos cutáneos, 263-264
trombocitopenia, 278, 280
Enfisema
disnea, 143
mediastínico, dolor torácico, 138
Enfuvirtide, infección por VIH, 559
Enoxaparina
STEMI, 659, 662
trastornos trombóticos, 281
tromboembolia venosa, 733
UA/NSTEMI, 670
Entacapona, enfermedad de Parkinson, 980c
Entecavir, hepatitis B crónica, 817, 818-819c
Enteritis, 403, 405
Enterobacter, infecciones, 457
Enterobiasis, 602-603
Enteroclisis, 325
Enterocócicas, infecciones, 434, 440-441
endocarditis, 378-379
microbiología, 434
Enterococos resistentes a vancomicina, 440
Enterocolitis, 403, 405, 792

Enterovirales, infecciones, 544-546
Enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores
angina crónica estable, 675
esclerosis sistémica, 848
glomeruloesclerosis focal, 764
glomerulonefritis membranosa, 764
hipertensión, 651, 653c, 654c, 655f
insuficiencia
aórtica, 638
cardiaca, 664, 688, 689c, 690c, 692
miocardiopatía dilatada, 640
nefropatía diabética, 766
progresión lenta de la nefropatía, 754
STEMI, 662, 667
UA/NSTEMI, 671
Enzima desramificante, deficiencia, 1059
Enzimas pancreáticas, sustitución, 808
Eosinofilia, 275, 738-739
Eosinopenia, 277
Ependimoma, 1010
Epidemiológicos, problemas, 360-361
Epididimitis, 400
Epididimoorquitis, parotiditis, 541
Epiglotitis, 254, 448-449
Epilepsia. *Véase también* Convulsiones
estado epiléptico, 101-103
trastornos del sueño, 242
tratamiento, 961-966c, 967-968, 967c
Epinefrina
anafilaxia, 114, 125
crup, 537
fibrilación ventricular, 59f
reacción antiveneno, 119
Epirrubicina, cáncer gástrico, 323
Eplerenona
edema, 153c
hiperaldosteronismo, 21, 898
hipertensión, 652c
insuficiencia cardiaca, 664, 688, 690c
STEMI, 662
Epley, procedimiento, 229
Epoprostenol
esclerosis sistémica, 848
hipertensión pulmonar, 702
Eprodisato, amiloidosis, 875
Epstein-Barr, virus, enfermedad linfoproliferativa, 528, 529
Eptifibatida
trastornos trombóticos, 283
UA/NSTEMI, 670
Equinocandinas
candidosis, 571
farmacología, 569-570
mucormicosis, 577
scedosporiosis, 582
Equinocitos, 265
Equinococosis, 608-609
Ergotamina, migraña, 217c, 219c
Erisipela, 261, 417, 436, 436c
Eritema
infeccioso (quinta enfermedad), 542
migratorio, 495
multiforme, 263
HSV, 522c
infección por HSV, 517
pacientes con cáncer, 362
necrosante, 491, 492
nodoso, 263
Eritrocitos
inclusiones, 265-266
morfología, 265
transfusión, 46, 828
trastornos, 267-274
anemia. *Véase* Anemia
anormalidades de la membrana, 271
anormalidades intracelulares, 269
trastornos en la maduración, 269
Eritrocitosis. *Véase* Policitemia
Eritroleucemia, 284c
Eritromicina
acné, 262
angiomatosis bacilar, 415c
borreliosis de Lyme, 496
campilobacteriosis, 395
celulitis, 415c
chancroide, 413
difteria, 442
donovanosis, 413
erradicación de *H. pylori*, 161
fiebre recurrente, 499
gastroparesia, 160
infecciones estreptocócicas, 439
infecciones por
Bartonella, 467c
C. pneumoniae 513

C. psittaci, 516
mordeduras de humanos, 116c
linfogranuloma venéreo, 408
tos ferina, 451
Eritroplaquia, 309
Eritropoyesis, 194
Eritropoyetina
niveles bajos, 268-269
tratamiento
anemia, 273
nefropatía crónica, 754
Erlotinib, cáncer
pancreático, 331
pulmonar, 315
Erosión (lesión cutánea), 257c
Ertapenem, neumonía
extrahospitalaria, 725c
hospitalaria, 727c
Escabiosis, 610
Escaras, 417
Escherichia coli, infecciones
enteroagregada y con adherencia difusa, 455
enterohemorrágica productora de toxina Shiga, 395-396, 455
enteroinvasora, 455
enteropatógena, 455
enterotoxígena, 455
extraintestinal, 454
patógena extraintestinal, 455
Escitalopram, 1072c
Esclerodactilia, 847
Esclerodermia (esclerosis sistémica), 165, 847-848
Esclerosis lateral amiotrófica (ALS), 984-988
familiar, 984
fisiopatología, 985
manifestaciones clínicas, 985
tratamiento, 987-988
valoración de laboratorio, 986
Esclerosis múltiple (MS), 1012-1020
aguda (variante de Marburg), 1019
criterios de diagnóstico, 1013, 1013-1014c
datos de laboratorio, 1015
imagen, 1015, 1016f
manifestaciones clínicas, 1012-1013
médula espinal asociada, 1006
nervio facial involucrado, 997
progresiva primaria (PPMS), 1015
recaídas y remisiones (RRMS), 1013
secundaria progresiva (SPMS), 1013
subtipos, 1013, 1015
trastornos que simulan, 1015c
tratamiento
algoritmo de toma de decisiones, 1017f
recaídas agudas, 1018-1019
síntomas progresivos, 1019
tratamiento sintomático, 1019
tratamientos que modifican la respuesta, 1016, 1018
variantes clínicas, 1019
Esclerosis sistémica (esclerodermia), 847-848
Escómbridos, envenenamiento, 122
Escopolamina
náusea y vómito, 51, 160
vértigo, 228c
Escorpión, picadura, 124
Escotoma, 229, 230f
Esferocitos, 265
Esferocitosis hereditaria, 271, 273
Esfínter esofágico inferior, trastornos, 164-165
Esfuerzo, prueba
arteriopatía coronaria, 672, 673f, 674c
farmacológica, 672, 674c
Esguince/distensión lumbar, 210
Esmolol
arritmias, 683c
disección aórtica, 695, 696c
hipertensión maligna, 656c
tétanos, 470
Esofágica, inflamación, 165-166
Esofagitis, 165-166
Candida, 166
eosinofílica, 166
HSV, 518
infección de VIH, 166
relacionada con fármacos, 166
viral, 165
Esófago en cascanueces, 165
Esofagogastroscopia, 162, 322, 832
Espalda, dolor. *Véase también* Lumbalgia (LBP)
espondilitis anquilosante, 855
pacientes con cáncer, 111f

Espasmo
arterial coronario, 672
esofágico, 165
visceral, 155c
Espermatogénesis, 915
Espirometría, 148, 705-706, 705f
Espironolactona
ascitis, 188
edema, 152, 153c
hiperaldosteronismo, 898
hipertensión, 652c
hirsutismo, 920
insuficiencia cardiaca, 664, 688, 690c
STEMI, 662
Espiroquetas, infecciones
borreliosis de Lyme, 494-497
fiebre recurrente, 498-499
leptospirosis, 497-498
treponematosis endémica, 497
Esplenectomía, 193, 385
policitemia vera, 292
púrpura trombocitopénica idiopática, 280
talasemia, 273
Esplenomegalia, 191-193
enfermedades relacionadas, 192-193c
mecanismo, 192, 192-193c
Espondilitis anquilosante, 854-857
definición, 854-855, 855c
diagnóstico, 857
manifestaciones clínicas, 855-856
tratamiento, 857
Espondilolistesia, 210
Espondilosis cervical, 212, 214
Esporotricosis, 581, 1035c
Esporozoítos, 586
Esputo
análisis
enfermedad respiratoria, 710
neumonía, 724
citología, tos, 148
Esquistocitos, 265
Esquistosomiasis, 334, 605-606
Esquizofrenia, 1066-1067
Estado
hiperosmolar hiperglucémico (HHS), 104-105, 105c
mental, exploración, 947
mini mental, examen, 947
nutricional, valoración, 40-43
Estado de ánimo
estabilizadores, 1078, 1078c
trastornos, 1063-1066
Estado epiléptico, 101-103
convulsivo generalizado (GCSE), 101-103
etiología, 103
manifestaciones clínicas, 103
no convulsivo, 103
pronóstico, 103
tratamiento, 102f, 103
Estafilocócicas, infecciones, 425-434
artritis, 418-420
coagulasa-negativos, 428-429
endocarditis, 372-373, 377c, 380
microbiología, 425
osteomielitis, 420, 421c. *Véase también* Osteomielitis
piel, 415c, 417
S. aureus. Véase Staphylococcus aureus, infecciones
S. moniliformis, 118
tratamiento, 430, 431-433c
Estafilococos coagulasa-negativos (CoNS), 428-429, 430, 431-433c
Estatinas
dislipidemia, 938c, 941
indicaciones, 1093c
UA/NSTEMI, 670, 671
Esteatorrea, 170
Estenosis
aórtica (AS)
ecocardiografía, 636
etiología, 636
manifestaciones clínicas, 636
sonidos cardiacos, 615f, 616c, 636
tratamiento, 636, 637f
arteria renal, 649, 650
carotídea, 90-91
medular, 210-211
mitral (MS)
diagnóstico, 632
ecocardiografía, 624f, 632
etiología, 632
ruidos cardiacos, 616c
tratamiento, 632, 633f

pulmonar (PS), 616c, 629-630
tricuspídea (TS), 638
Estereognosis, 951
Esterilización, 922
Esteroides, tratamiento. *Véase* Glucocorticoides, tratamiento
Estertor de muerte, 55c
Estibogluconato de sodio, leishmaniosis, 594
Estimulación
cerebral profunda (DBS), 237, 981
magnética transcraneal (TMS), depresión, 1065
Estomatitis aftosa, 256f
Estramustine, cáncer de próstata, 343
Estrecho torácico, síndrome, 212, 1048c
Estreñimiento, 170-174
causas, 171
inducido por fármacos, 171
paciente con enfermedad terminal, 50, 50c
síndrome de colon irritable, 795, 796c
tratamiento, 172-173, 173f
Estreptocinasa (SK)
STEMI, 659
trastornos trombóticos, 282
Estreptocócicas, infecciones, 434-440
artritis, 418-420
endocarditis, 372, 376-377c, 378-379
erisipelas, 261
estreptococos viridans, 439
faringitis, 253
grupo A. *Véase* Estreptococos, grupo A (GAS), infecciones
grupo B, 438
grupo D, 439
grupos C y G, 438
microbiología, 434
osteomielitis, 421c. *Véase también* Osteomielitis
patrones hemolíticos, 434
piel, 415-416c, 417
seguimiento de glomerulonefritis, 760
Estreptococos
grupo A (GAS), infecciones, 434-437
bacteremia, 437
epidemiología, 434-435
faringitis, 435
fiebre escarlatina, 435
infecciones cutáneas y del tejido suave, 435-436, 435-437
manifestaciones clínicas, 435-437
neumonía y empiema, 437
prevención, 437
síndrome de choque tóxico, 437
tratamiento, 436c
grupo B (GBS), 438-439
grupo C, 438
grupo D, 439
grupo G, 438
viridans, 439
Estreptomicina
brucelosis, 464
endocarditis infecciosa, 377c, 378
infecciones
enterocócicas, 440
por *Bartonella*, 467c
peste, 466
tuberculosis, 486, 487-488c
tularemia, 465
Estrés
agudo, trastorno, 1068
postraumático, trastornos (PTSD), 1068-1069, 1071
Estrógenos, tratamiento
amenorrea, 918
anticonceptivos orales, 922
hipopituitarismo, 883c
osteoporosis, 934
síntomas de la menopausia, 922
Estroma gastrointestinal, tumor (GIST), 323, 324
Estroncio-89, tratamiento, 344
Estrongiloidosis, 601-602
Estruvita, cálculos, 780, 782c
Estupor, 76
Eszopiclona, insomnio, 242
Etambutol
infecciones por micobacterias no tuberculosas, 494
tuberculosis, 486
Etanercept
artritis psoriásica, 858
artritis reumatoide, 846
espondilitis anquilosante, 857
psoriasis, 259
Etanol, miocardiopatía hipertrófica, 643

ETEC (*E. coli* enterotoxígena), infecciones, 455
Etilenglicol, intoxicación, 17, 18c, 19
Etinilestradiol/noretisterona, telangiectasias del tubo digestivo, 178
Etopósido, cáncer
pulmonar, 313
testicular, 336
Etosuximida, convulsiones, 962c, 967c
Etravirina, infección por VIH, 559, 561c
Eutiroideo enfermo, síndrome, 892
Everolimús, cáncer renal, 335
EVL (ligadura endoscópica de las varices), 832
Ewingii, ehrlichiosis, 502c
Exacerbaciones asmáticas, 714-715
Examen
oftalmoscópico, 229
rectal digital (DRE), 330, 342, 344f, 1099c
Exantema
infección por alfavirus, 550-551
rubeola, 539
sarampión, 538-539
súbito, 525
Exantemas, enterovirales, 545
Excoriación, 257c
Exemestano, cáncer de mama, 321
Exenatida, diabetes mellitus, 906, 909c
Exploración rectal digital, 330, 342, 344f, 1099c
Éxtasis (MDMA), 4
Ezetimiba, dislipidemia, 938c
Ezogabina, convulsiones, 962c

F
FAB, clasificación
AML, 284c
linfoide maligno, 293
Factor reumatoide, 852, 856
Falla orgánica múltiple, 34
Famciclovir
infecciones genitales por HSV, 412, 415c
infecciones por
herpes zoster, 415c
HSV, 519, 520-522c
VZV, 524
meningitis viral, 1027
Famotidina, gastropatías erosivas, 788
Fanconi
anemia, 268
síndrome, 773, 773c
Faringitis
diagnóstico, 253
estreptocócica, 253, 435, 436c
etiología, 251, 253
HSV, 517
manifestaciones clínicas, 253
tratamiento, 253
Faringoconjuntival, fiebre, 537
Fármacos
antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARD), artritis reumatoide, 846
psiquiátricos, 1071-1078
ansiolíticos. *Véase* Ansiolíticos
antidepresivos. *Véase* Antidepresivos
antipsicóticos. *Véase* Antipsicóticos
estabilizador del estado de ánimo, 1078, 1078c
principios de uso, 1071
reacciones adversas, 1107. *Véase también* Enfermedades fármacoinducidas
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
artritis
enteropática, 867
psoriásica, 859
reactiva, 860
reumatoide, 846
bursitis, 869
capsulitis adhesiva, 870
cefalea tensional, 218
colecistitis, 801
diabetes insípida, 6
dolor, 37, 38c
espalda y cuello, 214
pélvico, 920
enfermedad por depósito de apatita de calcio, 866
eritema
multiforme, 263
nodoso, 263
espondilitis anquilosante, 857
fibromialgia, 868
fiebre, 128

gota, 864
lumbalgia, 211
mastocitosis sistémica, 838
migraña, 216, 217c, 219c
osteoartritis, 862
osteonecrosis, 869
pericarditis, 645
prevención de cáncer
colon, 1100
colorrectal, 330
pseudogota, 866
SLE, 845
tendinitis, 870
tiroiditis, 891
Fasciculaciones, 233c, 235c, 951
Fasciola pulmonar, 606
Fascioliosis, 606
Fascitis necrosante, 416c, 417-418, 437
Fatiga
causas, 133c
crónica, síndrome (CFS), 134-135, 134c, 1064
diagnóstico diferencial, 132
enfermedades musculares, 1053
fármacoinducida, 132, 133c
generalizada, 131-134, 133c
manifestaciones clínicas, 131
paciente con enfermedad terminal, 51-52, 54c
pruebas de laboratorio, 133
síndrome de fatiga crónica, 134-135, 134c
tratamiento, 52, 133-134
Febuxostat, gota, 865
Fecal, prueba inmunoquímica, 1097c
Fecundación *in vitro* (IVF), 924
Felbamato, convulsiones, 962c, 967c
Fenelzina, 1073c
Fenilenefrina
aumento de la presión intracraneal, 95c
choque, 64, 64c
hemorragia subaracnoidea con vasoespasmo, 93
Fenobarbital
convulsiones, 964c, 967c
tétanos, 470
Fenofibrato, dislipidemia, 939c
Fenoprofeno, dolor, 38c
Fentanilo
abuso, 1084
dolor, 39c
Fentolamina, hipertensión maligna, 656c
Feocromocitoma, 649-650, 895, 900
Fexofenadina
rinitis alérgica, 838
urticaria/angioedema, 837
FFP. *Véase* Plasma fresco congelado (FFP)
FH (hipercolesterolemia familiar), 936, 937c
FHH (hipercalcemia hipocalciúrica familiar), 925
Fibra dietética, 172
Fibras rojas rasgadas, 1059
Fibrilación
auricular
anticoagulante para prevención de apoplejía, 89c, 90
características clínicas y electrocardiográficas, 681c
crónica, 686
ventricular (VF)
características clínicas y de ECG, 682c
STEMI, 662-663
tratamiento, 59f
Fibrinógeno, déficit, 280
Fibrinolíticos, tratamiento
STEMI, 659, 661f
trastornos trombóticos, 282-283
tromboembolia venosa, 733
Fibromialgia, 868, 1064
Fibrosis
posradiación, 213
pulmonar
idiopática (IPF), 736, 737-738
masiva progresiva, 717
quística, 242
Fiebre, 127
amarilla, 552
causas, 127
escarlatina, 435
estudio, 127-128, 365-366, 365f
exantemática, 128
de Kenia por garrapatas, 504
del Mediterráneo, 504
hemorrágica
Junin/argentina, 551
machupo/boliviana, 551

Fiebre (*cont.*)
síndrome renal (HFRS), 552
viral (VHF), síndrome, 551
origen desconocido (FUO), 129, 130f
de Oroya, 469
paciente con cáncer, 113
de Pontiac, 512
Q, 503c, 509-510
quebrantahuesos, 550
recurrente, 498-499
por piojos, 498-499
reumática, profilaxia, 632
tratamiento, 128
del Valle del Rift, 551
Fiebres exantemáticas
por pulga, 501c
transmitida por garrapatas y ácaros, 500-505, 501c
Filariosis linfática, 603-604
Filovirus, infecciones, 552-553
Filtración glomerular, tasa (GFR), 197, 198c, 752, 753
Finasterida
hiperplasia prostática, 342
prevención de cáncer de próstata, 345, 1100
Fingolimod, esclerosis múltiple, 1018
Fisher, síndrome, 1046
Fisioterapia
capsulitis adhesiva, 870
tendinitis, 870
vértigo, 228c
Fístula arteriovenosa dural, 84c
Fisura anal, 798
Fitz-Hugh-Curtis, síndrome, 402
Flebotomía
hemocromatosis, 944
policitemia, 196
vera, 292
Flecainida, arritmias, 683c
Flucitosina, 570
candidosis, 571
criptococosis, 576
Flucloxacilina, endocarditis infecciosa, 377-378c
Fluconazol, 569
blastomicosis, 581
candidosis, 166, 262, 401, 571
coccidioidomicosis, 580
criptococosis, 576
infecciones
por *Malassezaia*, 581
vías urinarias, 778
Fludarabina
CLL, 297
linfoma folicular, 298
púrpura trombocitopénica idiopática, 280
Fludrocortisona
enfermedad de Addison, 899
hipoaldosteronismo, 899
hipotensión ortostática, 995
insuficiencia suprarrenal, 112
SIADH, 886
síncope, 225
Flufenazina
dosis y efectos secundarios, 1076c
neuralgia posherpética, 524
Flunarizina, prevención de migraña, 220c
Fluoroquinolonas
artritis infecciosa, 420
brucelosis, 464
campilobacteriosis, 395
fiebre Q, 509-510
fiebre tifoidea, 393
infecciones
enterocócicas, 440
neumocócicas, 424
vías urinarias, 777c, 778
infecciones por
Aeromonas, 458
C. pneumoniae, 513
Corynebacterium, 443
E. coli extraintestinal, 454
H. influenzae, 449
Klebsiella, 456
Legionella, 512-513
M. catarrhalis, 452
M. pneumoniae, 511
neumonía extrahospitalaria, 725c
nocardiosis, 479
peritonitis, 382-384
shigellosis, 396
sinusitis, 249c
tuberculosis, 486

5-fluorouracilo (5-FU)
cáncer
anal, 330
cabeza y cuello, 309
cervical, 341
colorrectal, 328
gástrico, 323
mama, 321
pancreático, 331
carcinoma esofágico, 322
síndrome de Zollinger-Ellison, 789
tumor carcinoide, 332
Fluoxetina
depresión, 52
dosis y efectos secundarios, 1072c
esclerosis sistémica, 848
narcolepsia, 247
síntomas menopáusicos, 922
trastorno obsesivo compulsivo, 1068
Fluoxuridina (FUDR), cáncer colorrectal, 328
Flurazepam, 1075c
Flutamida
cáncer de próstata, 343
hirsutismo, 921
Fluticasona
esofagitis eosinofílica, 166
rinitis alérgica, 838
Flutter auricular, 681c
Fluvastatina, dislipidemia, 938c
Fluvoxamina
dosis y efectos secundarios, 1072c
trastorno obsesivo compulsivo, 1068
Fobia social, 1069
Fóbicos, trastornos, 1069
Folato
deficiencia
anemia, 269, 273
leucopenia, 276
hepatopatía alcohólica, 828
FOLFIRI, régimen, cáncer colorrectal, 328
FOLFOX, régimen, cáncer colorrectal, 328
Foliculitis, 256f, 417
por agua caliente, 417
Fondaparinux
trastornos trombóticos, 282
tromboembolia venosa, 733
UA/NSTEMI, 670
Formoterol, asma, 713
Foscarnet
encefalitis viral, 1029
esofagitis viral, 165
infección por citomegalovirus, 527
Fosfatasa alcalina, 183, 184c, 804
Fosfato
de aluminio, fijadores, hiperfosfatemia, 929
de calcio, cálculos, 780, 781c
tratamiento, hepatopatía alcohólica, 828
Fosfenitoína, estado epiléptico, 102f
Fosfofructocinasa, deficiencia, 1059
Fosfomicina, infecciones de las vías urinarias, 777c
Fractura
craneal, 96
vertebral, 210
Fragata portuguesa, lesión, 120
Frambesía, 497
Francisella tularensis. *Véase* Tularemia
Frecuencia cardiaca, 618
Friedreich, ataxia, 983
Frotis sanguíneo, 265-266
anormalidades
eritrocitos, 265
leucocitos, 266
plaquetarias, 266
Frovatriptán, migraña, 217c, 219c
FSH. *Véase* Hormona, foliculoestimulante (FSH)
5-FU. *Véase* 5-fluorouracilo (5-FU)
FUDR (fluxuridina), cáncer colorrectal, 328
Función
gastrointestinal normal, 167
hepática, pruebas, 181-185, 181f, 184c
pulmonar, prueba
asma, 712
EPOC, 718c, 719-720
hipertensión pulmonar, 700
vestibular, prueba, 227
Furosemida
ascitis, 188
edema, 153c
pulmonar, 70
hipercalcemia, 351, 927c
hipertensión, 652c
hiponatremia, 351
insuficiencia cardiaca, 663, 688, 690c

Furosemida (*cont.*)
SIADH, 112
STEMI, 665c
Furunculosis, 260
Fusariosis, 582
Fusobacterium, infecciones, 475

G
G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), deficiencia, 269, 272c, 274
Gabapentina
convulsiones, 962c, 967c
dolor, 39c
esclerosis múltiple, 1019
neuralgia posherpética, 524
polineuropatía, 1044, 1045c
síntomas menopáusicos, 922
trastorno de ansiedad generalizada, 1068
Galantamina, enfermedad de Alzheimer, 973
Gametocitos, 586
Gamma-glutamiltranspeptidasa (GGT), 185
Gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión, 731
Gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS), 302
Ganciclovir
encefalitis viral, 1029
esofagitis viral, 165
infección por citomegalovirus, 527
Ganglio estrellado, bloqueo, 994
Ganglionopatía de la raíz dorsal, paraneoplásicos, 355
Gangrena gaseosa (mionecrosis), 416c, 418, 473
Gardasil, 414
Gardner, síndrome, 325, 326c, 327
Gardnerella vaginalis, infecciones, 401
Garrapata africana, fiebre por picadura, 501c, 504-505
Garrapatas
mordeduras, 122-123
parálisis, 123
picaduras, fiebre recurrente, 499
GAS, infecciones. *Véase* Estreptococos, grupo A (GAS), infecciones
Gases arteriales (ABG), 708
análisis, ICU, 34
trastornos acidobásicos, 15, 20
Gases, intercambio, problemas, 707-708
Gasto
de energía en reposo (REE), 40
energético basal (BEE), 40, 41f
Gastrectomía, 323
Gastrinoma, 332, 332c, 789-790
Gastritis, 178, 788
Gastroenteritis viral, 389-390
Gastrointestinales, enfermedades
angiodisplasia colónica, 798
carcinoma gástrico, 322-324, 349c
cirrosis. *Véase* Cirrosis
colangitis esclerosante primaria, 803
colecistitis, 801-802
coledocolitiasis/colangitis, 802-803
colelitiasis, 799-800
diarrea infecciosa
inflamatoria, 386-398, 386t, 388f
no inflamatoria, 386-392
enfermedad
diverticular, 796
intestinal inflamatoria. *Véase* Intestinal inflamatoria, enfermedad (IBD)
úlcera péptica. *Véase* Úlcera péptica, enfermedad (PUD)
gastropatías, 788-789
hepatitis. *Véase* Hepatitis
hipertensión portal, 831
infecciones en pacientes con cáncer, 364
listeriosis, 446
náusea y vómito, 159c
pancreatitis. Véase Pancreatitis
poliposis colónica, 326-327
pseudoobstrucción intestinal, 797
síndrome de
colon irritable, 794-795, 795c, 796c
Zollinger-Ellison, 789-790
tuberculosis, 484
tumores
endocrinos, 331-333
gástricos, 325
intestino delgado, 325
varices esofágicas, 831-832
vascular, 797-798
Gastropatías, 788-789
Gastroscopia, 323
Gatifloxacino, tuberculosis, 486

Gato, mordedura, 115, 116c, 417
Gatos, enfermedad por rasguño, 115, 467-468, 467c
GBS (síndrome de Guillain-Barré), 991, 1046
Gefitinib, cáncer pulmonar, 315
Gemcitabina, cáncer
 mama, 321
 pancreático, 331
 vesical, 334
Gemfibrozil, dislipidemia, 939c
Gemifloxacina, neumonía extrahospitalaria, 725c
Gemigliptina, diabetes mellitus, 908c
Gen
 de proteína cinasa dependiente de DNA, deficiencia, 840
 de tirosina cinasa de Bruton, 843
Genes BRCA, 317, 321, 338, 1100
Gentamicina
 brucelosis, 464
 endocarditis infecciosa, 376-378c, 378
 enfermedad inflamatoria pélvica, 403, 407c
 infecciones
  enterocócicas, 440
  estafilocócicas, 430, 433c
  estreptocócicas, 438, 440
 listeriosis, 447
 meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
 neumonía hospitalaria, 727c
 peste, 466
 tularemia, 465
GERD. *Véase* Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD)
GGT (gamma-glutamiltranspeptidasa), 185
GH. *Véase* Hormona, del crecimiento (GH)
Giardiasis, 390-391, 403
Gilbert, síndrome, 181, 184c
Ginecomastia, evaluación, 913, 914f
Gingivitis, 475
Gingivoestomatitis, HSV, 517
GIST (tumor del estroma gastrointestinal), 323, 324
Glándula suprarrenal, enfermedad, 895-900
 adenoma, 896
 carcinoma, 896
 enfermedad de Addison, 898-899
 hiperaldosteronismo. *Véase* Hiperaldosteronismo
 hipoaldosteronismo, 899-900
 masas incidentales, 900, 900f
 síndrome de Cushing. *Véase* Cushing, síndrome
Glasgow, escala de coma, 97c
Glaucoma, 230f
Glibornurida, diabetes mellitus, 908c
Gliburida, diabetes mellitus, 908c
Gliclazida, diabetes mellitus, 908c
Gliclopiramida, diabetes mellitus, 908c
Glimepirida, diabetes mellitus, 908c
Glioblastoma, 1009, 1009f
Glioma, 1008
Glipizida, diabetes mellitus, 908c
Gliquidona, diabetes mellitus, 908c
Globo faríngeo, 162
Globulina antitimocito, anemia aplásica, 274
Glomeruloesclerosis focal (FGS), 764-765
Glomerulonefritis (GN)
 aguda, 759-760, 760c
 membranoproliferativa (MPGN), 765
 membranosa, 764
 posestreptocócica, 760
 posinfecciosa, 760
 rápidamente progresiva, 760-763, 761c
 relacionada con ANCA, 762
 SLE, 762
Glomerulopatías, 759-766, 768c
Glucagon, hipoglucemia, 109
Glucagonomas, 332c, 333
Glucocorticoides, tratamiento
 acné, 262-263
 amiloidosis, 875
 anafilaxia, 114
 artritis
  psoriásica, 859
  reactiva, 860
  reumatoide, 846
 asma, 713-715
 ataxia, 984
 bursitis, 869
 capsulitis adhesiva, 870
 CLL, 297
 colangitis esclerosante primaria, 803
 compresión de médula espinal, 99
 crup, 537
 dermatitis, 259-260
 distrofia muscular, 1054

Glucocorticoides, tratamiento (*cont.*)
eccema, 259-260
encefalomielitis diseminada aguda, 1020
enfermedad
de Addison, 899
de cambios mínimos, 764
intestinal inflamatoria, 792
EPOC, 720-721
eritema nodoso, 263
esclerosis sistémica, 848
espondilitis anquilosante, 857
esquistosomiosis, 605
fatiga, 52
fiebre, 128
glomeruloesclerosis focal, 765
glomerulonefritis, 765
relacionada con ANCA, 762
gota, 864
hemólisis autoinmunitaria, 274
hepatitis autoinmunitaria, 825
hepatopatía alcohólica, 828
hipercalcemia, 112, 351, 927c
hirsutismo, 921
infecciones
enterovirales, 545
por virus de Epstein-Barr, 529
por *Pneumocystis*, 584
insuficiencia renal aguda, 751
larva migrante, 600
lepra, 492
leucemia/linfoma de linfocitos T adultos, 301
liquen plano, 259
lumbalgia, 211
mastocitosis sistémica, 839
miastenia grave, 1053
mieloma múltiple, 302
miopatía inflamatoria, 1059
monocitopenia, 277
nasales, rinitis alérgicos, 838
náusea y vómito, 160
neumopatía intersticial, 737
neuritis óptica, 231
osteoartritis, 862
picadura de himenópteros, 125
pitiriasis rosacea, 259
polineuropatía, 1046
presión intracraneal elevada, 95c
psoriasis, 259
sarcoidosis, 872
pseudogota, 866
síndrome de Sjögren, 849
SLE, 845
tendinitis, 870
teniasis solium y cisticercosis, 608
tirotoxicosis inducida por amiodarona, 892
tos, 148
triquinelosis, 600
tuberculosis, 484
tumor cerebral, 1008
vasculitis, 854
vértigo, 229
Glucolíticos, defectos, 1059
Gluconato, hipercalcemia, 16c
Gluconato de calcio
espasmos musculares, 120
hemorragia del tubo digestivo, 178
hipocalcemia, 929
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia, 269, 272c, 274
Glucosamina y condroitina, osteoartritis, 862
Glulisina, diabetes mellitus, 906
Gluten, dieta carente, 984
GN. *Véase* Glomerulonefritis (GN)
GNB. *Véase* Bacilos gramnegativos (GNB)
Golimumab
artritis psoriásica, 858
artritis reumatoide, 846
espondilitis anquilosante, 857
Goma, 410
Gonadotropinas
deficiencia, 882, 883c
hipersecreción, 881
Gonorrea
anorrectal, 405
artritis, 405-406, 419
cervicitis, 401-402, 405
enfermedad pélvica inflamatoria, 402-403
epidemiología, 405
epididimitis, 400
faríngea, 405
infecciones vulvovaginales, 400
manifestaciones clínicas, 405-406

oftálmica, 405
proctitis, proctocolitis, enterocolitis, y enteritis, 403, 405
tratamiento, 406-407c
uretritis, 400, 405
Goodpasture, síndrome, 763, 768c
Goserelina, cáncer
mama, 320
próstata, 343
Gota, 863-865
Gottron, signo, 1058
GPIHBP1, deficiencia, 937c
Gradiente
de albúmina entre suero y líquido de ascitis (SAAG), 187, 188f
transtubular de potasio (TTKG), 8, 10f, 13, 14f
Granisetrón, náusea y vómito, 160
Granulaciones tóxicas, 266
Granulicatella, infecciones, 439-440
Granulomatosa, enfermedad, leucocitosis, 275
Granulomatosis
eosinofílica con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss), 851
infantiséptica, 447
con poliangitis (granulomatosis de Wegener), 851, 1039c
Grasa, requerimientos, 41
Graves
enfermedad, 889. *Véase también* Tirotoxicosis
oftalmopatía, 1061
Gripe
de verano, 544
vacuna, 370c, 533, 1090c
Gripe (influenza)
complicaciones, 531
epidemiología, 530-531
hospitalaria, 360
manifestaciones clínicas, 531, 534c
microbiología, 530
patogenia, 530
prevención, 533
pruebas de laboratorio, 531
tratamiento, 531-532, 532c
Griseofulvina, infecciones por dermatofitos, 262
Grupo HACEK, infecciones
endocarditis, 372, 452
manifestaciones clínicas, 452
microbiología, 452
tratamiento, 453c
Guanfacina, tics, 238
Guillain-Barré, síndrome (GBS), 991, 1046

H

H_2, antagonistas del receptor
esclerosis sistémica, 848
gastropatías erosivas, 788
úlcera péptica, 787
Haemophilus ducreyi, infecciones, 413
Haemophilus influenza, infecciones, 448-449
Halo, signo, 573
Haloperidol
delirio, 52c
náusea y vómito, 51, 160
Haloprogina, infecciones por dermatofitos, 262
Hamartoma, gástrico, 325
Hantavirus, síndrome pulmonar, 551
Harris y Benedict, fórmula, 40, 41f
Haverhill, fiebre, 118
HCAP. *Véase* Neumonía relacionada con el cuidado de la salud (HCAP)
HD. *Véase* Hodgkin, enfermedad (HD)
Heces, análisis, 170
Heinz, cuerpos, 265
Helicobacter pylori, infecciones
detección, 786, 786c
enfermedad de úlcera péptica, 161, 785-787
erradicación, 161, 787, 787c
malignas linfoides, 294
Helmintos, infecciones, 599-611
cestodos, 606-610
ectoparásitos, 610-611
filariosis, 603-604
meningitis crónica, 1036c
nematodos
hísticos, 599-600
intestinales, 600-603
trematodos, 604-606
Hemaféresis, 47-48
Hematemesis, 174
Hematina, porfiria, 944
Hematócrito, 194

Hematológicas, enfermedades
exploración médula ósea, 266-267
fatiga, 132c
frotis sanguíneos, 265-266
leucocitosis, 274-276
leucopenia, 276-277
monocitosis, 275
trastornos
hemorrágicos, 277-281
trombóticos, 281-283
Hematoma
epidural, 98, 100, 1005
subdural, 98
Hematuria, 201-202
estudio del paciente, 202f
cáncer renal, 335
causas, 201, 201c
microscópica, 201
origen glomerular, 766
Hemianopsia bitemporal, 229, 230f
Hemibalismo, 237
Hemibloqueo, 619f
Hemicrania
continua, 221
paroxística, 221
Hemifacial, espasmo, 997-998
Hemiparesia, 83, 97, 234c, 235f
Hemocromatosis, 942-944
diagnóstico, 943, 943f
factores genéticos, 942, 943f
manifestaciones clínicas, 942
relacionada con la transfusión, 46
tratamiento, 944
Hemodiálisis
complicaciones, 755, 755c
hipercalcemia, 16c
insuficiencia renal aguda, 751
intermitente (IHD), 751
síndrome de lisis tumoral, 113
Hemofilia A, 279, 280-281
Hemofilia B, 279, 281
Hemoglobina
anormal, 145, 269, 271c
concentración sanguínea, 194
variantes inestables, 269
Hemoglobinuria
por marcha, 273
paroxística nocturna (PNH), 271, 271c
Hemólisis, 194, 275
autoinmunitaria, 274
Hemolítico urémico, síndrome (HUS), 271c
Hemolíticos, patrones, 434
Hemoptisis, 148-150, 149f
Hemorragia. *Véase también tipos y sitios específicos*
alveolar difusa (DAH), 148, 149
anemia, 194, 269
enfermedad diverticular, 796
reacción leucoeritroblástica, 275
síntomas, 174
tubo digestivo, 35, 174-178
alto, 175, 176f
anemia, 269
bajo, 175-178, 177f
varices esofágicas, 832
uterina disfuncional, 917
vítrea, 231
Hemorragia intracerebral/intracraneal. *Véase también* Hemorragia subaracnoidea (SAH)
causas, 84c
manifestaciones clínicas, 83-85
presión intracraneal, 93
tratamiento, 87
Hemorragia subaracnoidea (SAH), 91-93
cefalea, 215c
escala para gradación WFNS (*World Federation of Neurosurgical Societies*), 91, 92c
hidrocefalia, 92
tratamiento, 92-93
vasospasmo, 92-93
Hemorrágicos, trastornos, 277-281
coagulación, 279-280
defectos de la pared vascular, 279
trastornos plaquetarios, 277-278
tratamiento, 280-281
Hemorrágicos alveolares, síndromes, 739
Hemorroidectomía, 798
Hemorroides, 256f, 798
Hemostáticos, trastornos, 280
Henderson-Hasselbalch, ecuación, 13-14
Henoch-Schönlein, púrpura (vasculitis por IgA), 763, 768c, 851

Heparina
de bajo peso molecular (LMWH)
STEMI, 662
trastornos trombóticos, 281-282
tromboembolia venosa, 733
UA/NSTEMI, 670
DIC, 280
embolia arterial, 697
no fraccionada (UFH)
STEMI, 662
trastornos trombóticos, 281-282
tromboembolia venosa, 732-733
UA/NSTEMI, 670
síndrome antifosfolípidos, 850
STEMI, 659, 662
trastornos trombocitopénicos, 281-282
tromboembolia venosa, 733
Hepática, enfermedad
alcohólica, 827-828
cirrosis. *Véase* Cirrosis
encefalopatía, 832-833
hepatitis. *Véase* Hepatitis
ictericia, 178-179
imágenes, 185-186
trastornos de coagulación, 279, 281
tumores benignos, 330
Hepatitis
aguda viral, 809, 814-815
alcohólica, 184c, 828
autoinmunitaria, 185, 825
crónica, 816-825, 1064
fulminante, 815-816
sustancias tóxicas/fármacos, 815
Hepatitis A
aguda, 809, 810c, 812f
prevención, 812
vacuna, 812, 817
Hepatitis B
aguda, 810-811c, 812, 813f, 814
carcinoma hepatocelular, 330-331
crónica, 816-817, 818-821c
inmunoglobulina, 812-813
prevención, 812-813
vacuna, 370c, 813
Hepatitis C
aguda, 810-811c, 813, 814-815, 814f
carcinoma hepatocelular, 330-331
crónica, 817, 822-824c
prevención, 813
Hepatitis D, 810-811c, 814
Hepatitis E, 810-811c, 814
Hepatización
gris, 723
roja, 723
Hepatobiliares, trastornos
imágenes, 185-186, 800c
pruebas de función hepática, 184c
Hepatocelulares, trastornos, pruebas de función hepática, 184c
Hepatopatía. *Véase* Hepática, enfermedad
alcohólica, 827-828
Hepatorrenal, síndrome (HS), 189
Hepatotoxinas, 815
Heridas, infecciones
botulismo, 472
sitio quirúrgico, 358, 359c
Hernia cerebral, 94, 94f
Heroína, abuso, 1084
Herpangina, 545
Herpes del gladiador, 518
Herpes genital
diagnóstico, 412
manifestaciones clínicas, 412, 517-518
microbiología y epidemiología, 412
mujeres, 400-401
proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis, 403
tratamiento, 412, 520-522c
Herpes zoster, 523-524
infecciones
dolor de cuello, 212
manifestaciones clínicas, 256f, 261
tratamiento, 261, 415c
Herpesvirus humano 8, infecciones, 294
Herpetiforme, lesión, 255
Heterófilos, prueba, 529, 529f
5-HIAA (5-hidroxiindoleacético), orina, 332
Hialuronano, osteoartritis, 862
Hidralazina
insuficiencia cardiaca, 688, 690, 690c
hipertensión, 651
maligna, 656c
Hidralazina-nitrato, miocardiopatía dilatada, 640

Hidrocefalia
hemorragia subaracnoidea, 92
presión normal (NPH), 971, 974
Hidroclorotiazida
diabetes insípida, 6
edema, 153c
hipertensión, 651, 652c
insuficiencia cardiaca, 690c
Hidrocodona, disnea, 51c
Hidrocortisona
enfermedad de Addison, 899
enfermedad intestinal inflamatoria, 792
hipopituitarismo, 883c
insuficiencia suprarrenal, 112
septicemia/choque séptico, 67
Hidroides, 120
Hidromorfona
abuso, 1084
disnea, 51c
dolor, 38c
Hidropesia fetal, 542
Hidrotórax, 150
Hidroxicina
intoxicación por ciguatera, 121
urticaria/angioedema, 837
Hidroxicloroquina
artritis reumatoide, 846
endocarditis infecciosa, 378c
enfermedad de Whipple, 482
fiebre Q, 510
porfiria cutánea tardía, 945
profilaxia de paludismo, 590c
síndrome de Sjögren, 849
SLE, 845
Hidróxido
de magnesio
estreñimiento, 50c
síndrome de colon irritable, 796c
de potasio, preparación, 257-258
Hidroxiprogesterona, cáncer endometrial, 340
Hidroxiurea
cáncer cervical, 341
trombocitosis esencial, 293
Hierro
capacidad total de captación (TIBC), 268, 268f, 270c
complemento, nefropatía crónica, 754
sobrecarga, 46
trastornos de almacenamiento. *Véase* Hemocromatosis
Hígado graso, 827
Himenópteros, picadura, 124-125
Hiosciamina, síndrome de colon irritable, 795
Hiperaldosteronismo
diagnóstico, 898
etiología, 897
hipertensión, 650
manifestaciones clínicas, 898
primario, 897
secundario, 897
tratamiento, 21, 898
Hiperalgesia, 36
Hiperalimentación, 18c
Hiperbilirrubinemia
conjugada (directa), 179
directa, 179c
indirecta, 179c
no conjugada (indirecta), 179
Hipercalcemia, 924-928
diagnóstico, 926-927, 927c
etiología, 924-925, 925f, 926c
hipocalciúrica familiar (FHH), 925, 928
manifestaciones clínicas, 924, 926
paraneoplásicos, 111-112, 349c, 351, 924, 928
tratamiento, 112, 927-928, 927c
Hipercalciuria, 780, 926
Hipercapnia, 21, 709, 744
Hipercolesterolemia
aislada, 936
causas genéticas, 936, 937c
definición, 936
enfermedad cardiovascular, 1092, 1092c
estudio, 936
familiar (FH), 936, 937c
hipertrigliceridemia, 937c, 940-941
tratamiento, 938-939c, 941-942, 1092, 1093c
Hipereosinofílicos, síndromes, 276
Hiperesplenismo, 193, 273, 276
Hiperestesia, 36
Hiperfosfatemia, 754, 929
Hiperglobulinemia, 185
Hiperglucemia
paciente con enfermedad crítica, 35
síndrome metabólico, 657c

Hiperhidrosis, 988, 991
Hiperlipidemia familiar combinada (FCHL), 941
Hiperlipoproteinemia, 936, 937c. *Véase también* Hipercolesterolemia; Hipertrigliceridemia
Hipermagnesemia, 930
Hipermotilidad intestinal, paraneoplásica, 349c
Hipernatremia, 6-7, 6c
Hiperoxaluria, 780
Hiperparatiroidismo
  primario, 924, 928
  secundario, 925, 928
Hiperpatía, 994
Hiperpirexia, 127
Hiperplasia prostática, 342
Hiperprolactinemia, 879-880
Hipersegmentación, 266
Hipersensibilidad inmediata, enfermedades, 835-839
    definición, 835
    fisiopatología, 835, 835f
    mastocitosis sistémica, 838-839
    rinitis alérgica, 837-838
    urticaria y angioedema, 835-837, 836c
Hipersomnia, 244c, 245
Hipertensión, 649-656
  definición, 649
  diabetes, 655
  embarazo, 651
  enfermedad cardiovascular, 1092-1093
  esencial, 649
  estudios, 650
  hiperaldosteronismo, 898
  maligna, 85, 655, 656c
  mujeres, 1105
  nefropatía crónica, 754
  paraneoplásico, 349c
  portal, 192, 831, 831c
  pulmonar. *Véase* Hipertensión pulmonar
  secundaria, 649-650
  síndrome metabólico, 656-657, 657c
  supina, 994
  tratamiento, 1093
    circunstancias especiales, 651, 655
    farmacológico, 651, 652-653c, 654c
Hipertensión pulmonar, 699-702
  arteria, 700c
  cardiopatía congénita, 629
  clasificación, 700c
  datos de laboratorio, 702
  diagnóstico diferencial, 702
  estudio, 701f
  etiología, 707
  ruidos cardiacos, 615f
  tratamiento, 702
Hipertermia, 127, 129, 131
Hipertiroidismo. *Véase también* Tirotoxicosis
  depresión, 1064
  paraneoplásico, 349c
  primario, 889
  secundario, 889
  subclínico, 893
  trastornos
    del sueño, 242
    musculares, 1061
Hipertransfusión, tratamiento, 46
Hipertrigliceridemia
  aislada, 940
  causas genéticas, 937c, 940
  familiar combinada, 941
  tratamiento, 939c, 940
Hipertrofia ventricular
  derecha, 620, 620f
  izquierda, 620, 620f
Hiperuricemia, 863, 864
Hiperventilación
  aumento de la presión intracraneal, 95, 95c
  desmayo, 226-227
  etiología, 745
  manifestaciones clínicas, 745
  tratamiento, 745
Hiperviscosidad, síndrome, 48, 195, 773c
Hipervolemia, 1
Hipnozoítos, 586
Hipoalbuminemia, 151, 185, 187, 928
Hipoaldosteronismo, 899-900
Hipoalgesia, 36
Hipoapnea, 745
Hipocalcemia, 928-929
Hipofisaria, enfermedad
    hipopituitarismo, 881-882, 883c
    síndrome de hipersecreción hormonal, 879-881
    tumores. *Véase* Adenoma hipofisario
Hipofisectomía, cáncer próstata, 343

Hipoglucemia, 107-109
comparada con síncope, 225
desmayo, 227
diagnóstico, 107-108, 108f, 109c
etiología, 107
manifestaciones clínicas, 107
paraneoplásica, 349, 349c
tratamiento, 108-109
con glucosa, 109
Hipogonadismo, 913. *Véase también* Andrógenos, deficiencia
hipogonadotrópico, 913
Hipohidrosis, 988
Hipomagnesemia, 928, 930
Hipomanía, 1065-1066
Hiponatremia, 1-5
crónica, 4-5
estudio, 3f
euvolémica, 3f, 4
hemorragia subaracnoidea, 92
hipervolémica, 2-4, 3f, 5
hipovolémica, 2, 3f
paraneoplásica, 351
salina hipertónica, 5
sintomática aguda, 4
tratamiento, 4-5
Hipoparatiroidismo, 928-929
Hipopituitarismo, 881-882, 883c
Hiposegmentación, 266
Hiposensibilización, tratamiento, rinitis alérgica, 838
Hipotensión
ortostática (OH)
estudio del paciente, 988, 990
causas, 224, 224c
definición, 990
feocromocitoma, 649
tratamiento, 994-995, 994c
postural. *Véase* Hipotensión, ortostática (OH)
STEMI, 664, 667
Hipotermia terapéutica, 60
apoplejía, 87
aumento de la presión intracraneal, 95c
encefalopatía hipóxica isquémica, 101
paro cardiaco, 60
Hipotiroidismo, 886-889
clínico (manifiesto), 887
depresión, 1064
diagnóstico, 888, 888f
edema, 151
etiología, 886-887, 887c
manifestaciones clínicas, 887-888
subclínico (leve), 887
trastornos musculares, 1060
tratamiento, 888-889
Hipoventilación, 744-745
Hipovolemia, 2, 665c
Hipoxemia, 73
ARDS, 71
edema pulmonar, 144
estudio, 708f
mecanismos, 708-709. *Véase también* Enfermedad respiratoria
Hipoxia, 100
encefalopatía hipóxica isquémica, 100-101
histotóxica, 100
Hirsutismo, 920-921, 921f
Histerectomía, 340
Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (PLCH), 736, 739
Histoplasmosis, 577-578, 579c
HME (ehrlichiosis monocitotrópica humana), 507-508
Hodgkin, enfermedad (HD), 302, 304
clasificación, 293, 295c
estadificación, 304, 305c
infecciones, 363c
régimen ABVD, 304
síndromes paraneoplásicos, 353c
vacunación, 369-370c
Hombro
congelado, 870
dolor, 212-214
capsulitis adhesiva, 870
etiología, 212-214
mecánico, 214
tratamiento, 214
músculos e innervaciones, 949c
Homocisteína, 1094
Homónima, 230f
Hongos, intoxicación, 815
Hormona
adrenocorticotrópica (ACTH), 878f
deficiencia, 882, 883c, 898
enfermedad intestinal inflamatoria, 792

hipersecreción ectópica, 348-350, 349c, 351
producción, 877
secreción excesiva, 896
antidiurética (ADH), 883
del crecimiento (GH)
deficiencia, 882, 883c
hipersecreción, 880-881
pérdida de peso, 137
producción, 877, 878f
estimulante de la tiroides (TSH)
deficiencia, 882, 883c
hipersecreción, 881
producción, 877, 878f
foliculoestimulante (FSH)
deficiencia, 882, 883c
producción, 877, 878f
hipofisaria, 877, 878f
luteinizante (LH)
deficiencia, 882, 883c
producción, 877, 878f
posmenopáusica, tratamiento, 922
Hormonal, tratamiento, cáncer de próstata, 343
Hormonas
hipotalámicas, 878f
producción ectópica, 348-350
Hospedador inmunodeprimido
infecciones, 362-371
pacientes con cáncer, 362-366, 363c, 365f
receptores de trasplantes, 366-369, 367c
infecciones por
citomegalovirus, 526-527
HSV, 517-519, 520-522c
Pneumocystis, 583-585
inmunización, 369-370c
Howell-Jolly, cuerpos, 265
HPV. *Véase* Virus del papiloma humano (HPV)
HSCT. *Véase* Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT)
HSV, infecciones. *Véase* Virus del herpes simple (HSV), infecciones
Huesos, infección
anaeróbica, 476
artritis séptica, 418-420, 427, 430
osteomielitis. *Véase* Osteomielitis
P. aeruginosa, 459, 460c
tuberculosis, 484
Humo, inhalación, 717
Hunt-Hess, escala, hemorragia subaracnoidea, 92c
Huntington, enfermedad, 237-238, 974-975
HUS (síndrome hemolítico urémico), 271c

I
Ibandronato, osteoporosis, 934
IBD. *Véase* Intestinal inflamatoria, enfermedad (IBD)
Ibritumomab, linfoma folicular, 298
Ibrutinib, CLL, 297
Ibuprofeno
dolor, 38c
migraña, 217c
pericarditis, 645
SLE, 845
Ibutilida
arritmias, 684c
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 686
ICD. *Véase* Cardioversor desfibrilador implantable (ICD)
ICP. *Véase* Presión, intracraneal (ICP)
ICSI (inyección intracitoplásmica de esperma), 915, 925
Ictericia, 178-181, 331
condiciones
colestásicas causantes, 182-183c
hepatocelulares causantes, 182c
definición, 178
estudio, 180, 180f
etiología, 179, 179c
fármacoinducida, 182c
Idarrubicina, AML, 287
Idebenona, ataxia, 984
Idoxuridina, infecciones por HSV, 521c
Ifosfamida, cáncer cervical, 341
IgA, deficiencia aislada, 843
ILD. *Véase* Neumopatía intersticial (ILD)
Ileoproctostomía, 327
Iloperidona, 1077c
Iloprost, hipertensión pulmonar, 702
Imágenes diagnósticas, 23-26
Imágenes por resonancia magnética (MRI)
absceso epidural al nivel de las vértebras, 98
apoplejía, 87

Imágenes por resonancia magnética (MRI) (*cont.*)
cardiopatía, 625, 626c
coma, 81
compresión de la médula espinal, 98
detección de cáncer de mama, 1096c
enfermedad
hepatobiliar, 186
respiratoria, 709
hepatobiliar, 800c
indicaciones, 26
STEMI, 659
utilidad, 26
vértigo, 227
Imatinib, CML, 288
Imidazoles, infecciones por dermatofitos, 262
Imipenem
colecistitis, 801
infecciones anaerobias mixtas, 476c
infecciones por
mordeduras de humanos, 116c
P. aeruginosa, 460c
Proteus, 457
mieloidosis, 461c
neumonía
extrahospitalaria, 725c
hospitalaria, 727c
nocardiosis, 479
osteomielitis, 421c
peritonitis, 383
Imipenem-cilastatina, septicemia/choque séptico, 68c
Imipramina
dolor, 39c
torácico no cardiaco, 164
dosis y efectos secundarios, 39c, 1072c
Imiquimod
infecciones por HPV, 414
verrugas, 262
Impétigo
diagnóstico, 417
estreptocócico, 437, 436c
manifestaciones clínicas, 260, 417
microbiología, 260, 417
patogenia, 417
tratamiento, 261
Incidentaloma, 900, 900f
Incontinencia
fecal, 55c, 168
urinaria, paciente con enfermedad terminal, 55c
Índice
de gravedad de la neumonía (PSI), 724
de masa corporal (BMI), 41, 901
de respiración rápida superficial, 34
Indigestión, 160-161
Indometacina
artritis reactiva, 860
cefalea que responde, 221
dolor, 38c
pericarditis, 645
Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI)
complicaciones
agudas mecánicas, 667
aneurisma ventricular, 667
arritmias, 663-664
choque cardiógeno, 664, 665c, 666f
hipotensión, 664, 667
hipovolemia, 665c
insuficiencia cardiaca, 663-664, 664c, 665c
pericarditis, 667
dolor torácico, 138, 140f, 658
ECG, 141, 620, 621f, 621c, 645c, 658
exploración física, 658
factores de riesgo, 667
manifestaciones clínicas, 658-659
prevención, 667
seguimiento de pericarditis, 645c
síncope, 222
tratamiento, 659-662, 660f, 661f
Infarto del miocardio sin elevación del segmento ST. *Véase* Angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI)
Infecciones. *Véase también antibioticoterapia*; *enfermedades y patógenos específicos*
cefalea, 215c
cutáneas, 260-262
diarrea, 168
dolor de cuello, 212
fatiga, 133c

gonocócicas diseminadas (DGI), 419
hospedador inmunocomprometido, 362-371
inmunización, 369-370c
pacientes con cáncer, 362-366, 363c, 365f
receptores de trasplante, 366-369, 367c, 758-759, 759c
infecciones relacionadas con el cuidado de la salud. *Véase* Nosocomiales, infecciones
leucopenia, 276
linfadenopatía, 190c
linfocitosis, 275
monocitosis, 275
nefritis, 771-772, 771c
neutrofilia, 274-275
nosocomiales. *Véase* Nosocomiales, infecciones
pérdida de peso, 136c
reacción leucemoide, 275
respiratoria alta. *Véase* Vías respiratorias altas, infecciones (URI)
septicemia. *Véase* Septicemia/estado de choque séptico
transfusión, 46, 47c
virales
linfadenopatía, 190c
meningitis crónica, 1037c
pacientes con HSCT, 367-368
respiratorias. *Véase* Vías respiratorias, infecciones
transmitida por
animales, 546-548
artrópodos y roedores, 548-552
Infecundidad
femenina, 923-924, 923f
masculina, 915
Infiltrados pulmonares, eosinofilia, 738-739
Inflamación
basofilia, 276
neutropenia, 274-275
Infliximab
artritis psoriásica, 858
artritis reumatoide, 846
enfermedad intestinal inflamatoria, 794
espondilitis anquilosante, 857
psoriasis, 259
Inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI), 1071, 1072c
Inmunización
DTaP, 442
gripe, 370c, 533
H. influenzae, 449
Hib, 369c
HPV, 369c, 414
meningocócica, 370c, 445-446
neumocócica, 370c, 422, 425
pacientes inmunodeprimidos, 369-370c
parotiditis, 370c, 539, 541
poliovirus, 545-546
rabia, 547, 549f
recomendaciones, 1088-1090c
rotavirus, 390
rubeola, 370c, 539, 540
sarampión, 370c, 539
Td, 442
tétanos, 442, 471
tos ferina, 451
tuberculosis, 490
VIH, 568
VZV, 371c, 524
Inmunodeficiencia
combinada grave (SCID), 840
variable común (CVID), 843
Inmunodeficiencia, enfermedad
clasificación, 841c
defectos en la regulación, 841c
definición, 840
diagnóstico, 842c
inmunodeficiencia de linfocitos T, 840, 842
leucopenia, 276
síndromes por deficiencia de inmunoglobulina, 843
sistema inmunitario
adaptativo, 840-843, 841c
innato, 840, 841c
Inmunodepresores
después de trasplante renal, 758
enfermedad intestinal inflamatoria, 794
miocardiopatía dilatada, 42
SLE, 845
trasplante de hígado, 830
vasculitis, 854

Inmunoglobulina
antirrábica, 118, 548
síndromes por deficiencia, 843
Inmunoglobulina intravenosa
CLL, 297
enterovirus, 545
esclerosis múltiple, 1019
infecciones
estafilocócicas, 434
estreptocócicas, 436c
por *C. difficile*, 398
por parvovirus, 542
miastenia grave, 1053
miopatía inflamatoria, 1059
polineuropatía, 1044, 1046
púrpura trombocitopénica idiopática, 280
síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 850
síndromes por deficiencia de inmunoglobulina, 843
Inmunoglobulinas monoclonales, nefropatía, 772-773
Inmunoproliferativa del intestino delgado, enfermedad (IPSID), 325
Inseminación intrauterina (IUI), 924
Insomnio, 241-243
corta duración, 241
farmacoinducido, 242
larga duración (crónico), 241
psicofisiológico, 241
tratamiento, 242, 243c
Insuficiencia, 158
aórtica (AR), 616c, 624f, 637-638
diastólica, 687
exocrina del páncreas, 808c
mesentérica crónica, 797
tricuspídea (TR), 638-639
valvular pulmonar, 616c
venosa crónica, 699
Insuficiencia cardiaca, 687-692
ascitis, 187, 188f
definición, 687
diagnóstico, 688
edema, 150-151, 152, 688
factores desencadenantes, 687
linfadenopatía, 190c
perfiles hemodinámicos, 691f
trastornos que simulan, 688
tratamiento
enfermedad crónica, 688-692, 689c, 690c, 691c
posterior a STEMI, 663-664, 664c, 665c
Insuficiencia mitral (MR)
ecocardiografía, 624f, 634
etiología, 634
manifestaciones clínicas, 634
ruidos cardiacos, 616c
STEMI, 667
tratamiento, 634, 635f
Insuficiencia renal aguda (ARF), 747-751
causas, 748, 747-748c
definición, 747
diagnóstico diferencial, 747-749
diálisis, 751
intrínseca, 748-749, 748c, 750c
manifestaciones clínicas, 749-750
paciente con enfermedad grave, 35
posrenal, 748c, 749
prerrenal, 747-748, 747c, 750c
pruebas de laboratorio, 749-750
tratamiento, 751
Insuficiencia suprarrenal
paraneoplásicos, 112
primaria, 898
secundaria, 898
Insulina
síndrome de resistencia. *Véase* Metabólico, síndrome
tratamiento
cetoacidosis diabética, 106c
combinaciones, 907c
diabetes mellitus, 906-907, 907c, 910c
estado hiperosmolar hipoglucémico, 105
preparado de acción corta, 907c
preparado de acción prolongada, 907c
Insulinoma, 107, 109c, 332-333, 332c
Integrasa, inhibidores, infección por VIH, 558, 564-565c
Interferón
pegilado (PEG IFN)
hepatitis B crónica, 817, 818-819c
hepatitis C crónica, 817, 822-824c
tratamiento
infecciones por HSV, 521c
leucemia/linfoma de linfocitos T adultos, 301

Interferón-α, tratamiento
cáncer renal, 335
hepatitis B crónica, 817
linfoma folicular, 298
melanoma, 307
prevención del carcinoma hepatocelular, 331
síndrome de Zollinger-Ellison, 790
trombocitosis esencial, 293
tumor carcinoide, 332
Interferón-β, tratamiento, esclerosis múltiple, 1016, 1018
Interleucina-2, tratamiento
cáncer renal, 335
melanoma, 307
Internistas, procedimientos, 26-31
paracentesis, 30-31
punción lumbar, 28-30, 29f
toracentesis, 27-28, 28f
Intervención coronaria percutánea (PCI)
angina estable crónica, 675-676
choque cardiógeno, 665c
STEMI, 659, 660f, 671
ventajas y desventajas, 676c
Intestinal inflamatoria, enfermedad (IBD), 790-794
artritis enteropática, 867
colitis ulcerosa, 791
diagnóstico diferencial, 792
enfermedad de Crohn, 791
epidemiología, 790-791, 790c
manifestaciones extraintestinales, 792
tratamiento, 792, 793f, 794
Intestinales, infecciones
botulismo, 472
E. coli patógeno, 455
Intestino delgado, tumores, 325
Intoxicación
alcohólica, 1081-1082
alimentaria
bacteriana, 386-389, 388f
botulismo, 471
S. aureus, 428
bacteriana por alimentos, 386-389, 388f
por organismos marinos, 120-121
invertebrados, 120
vertebrados, 120-121
Intoxicaciones por mordeduras de serpientes, 118-120
Intraabdominales, infecciones, 382-385
abscesos, 384-385
clostridios, 473
peritonitis, 382-384
Inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI), 915, 924
Iodoquinol, amebiasis, 397
Ipilimumab, melanoma, 307
Ipodato de sodio, tirotoxicosis inducida por amiodarona, 892
Ipratropium, EPOC, 720, 721
Irinotecán, cáncer
cervical, 341
colorrectal, 328
mama, 321
Iris, lesión, 255
Isetionato de pentamidina, leishmaniosis, 594
Isocarboxazida, 1073c
Isometepteno, migraña, 218c
Isoniacida
infecciones por micobacterias no tuberculosas, 494
tuberculosis, 485-486, 487-488c, 490
latente, 490c
Isoproterenol, taquiarritmias, 682c
Isotretinoína, acné, 262
Isquemia
cerebral transitoria (TIA), 82, 85f
mesentérica, 797
miocardio, 138, 138c, 139f
silenciosa, 672
Itraconazol, 569
aspergilosis, 574c
blastomicosis, 581
candidiosis, 571
coccidioidomicosis, 580
esofagitis por *Candida*, 166
esporotricosis, 581
histoplasmosis, 579c
infecciones por dermatofitos, 262
paracoccidioidomicosis, 581
peniciliosis, 582
Ivermectina
ascaridiosis, 601
escabiosis, 610
estrongiloidiosis, 602

Ivermectina (*cont.*)
filariosis linfática, 604
larva migrante cutánea, 600
oncocercosis, 604
IVF (fertilización *in vitro*), 924
Ixodes, picaduras, 495

J
Jarisch-Herxheimer, reacción, 410, 496, 499
jet lag, 245
Josamicina, fiebre exantemática por picadura de garrapatas, 505
Jugo de ciruela, 50c

K
Kala-azar (leishmaniosis visceral), 593-594
Kaposi, sarcoma, 558
Katayama, fiebre, 605
Ketorolaco, dolor, 38c, 40
Kingella kingae, infecciones, 452
Klebsiella, infecciones
entérica, 455-456
K. granulomatosis, 413
Klinefelter, síndrome, 913
Koplik, manchas, 538
Kussmaul, signo, 613
Kwashiorkor, 41

L
Laberintitis, 227
Laberinto, disfunción, 227
Labetalol
disección de la aorta, 695, 696c
hipertensión, 651, 652c
maligna, 656c
Lacosamida, convulsiones, 963c, 967c
Lactato de Ringer, cólera, 389
Lactosa H_2, prueba en aliento, 170
Lactulosa
encefalopatía hepática, 833
estreñimiento, 50c, 173
síndrome de colon irritable, 796c
Lágrimas de cocodrilo, 996
Lagunares, síndromes, 83
Lambert-Eaton, síndrome miasténico (LEMS), 352c, 354c, 1050
Laminectomía descompresiva, 99
Lamivudina
hepatitis B crónica, 817, 818-819c
infección por VIH, 560c, 566
Lamotrigina
convulsiones, 963c, 967c
dosis y efectos secundarios, 1078c
neuralgia del trigémino, 995
trastorno bipolar, 1066
Lanreotido autogel, acromegalia, 881
Lansoprazol, erradicación de *H. pylori*, 787c
Laringitis, 253-254
Larva migratoria, 600
cutánea, 600
ocular, 600
visceral, 600
Lassa, fiebre, 551
Latigazo, lesión, 212
Laurence-Moon-Biedl, síndrome, 901
Lavado
broncoalveolar (BAL), 710
gástrico, 815
Laxantes, 50c
estreñimiento, 173
hemorroides, 798
LBP. *Véase* Lumbalgia (LBP)
LCM (coriomeningitis linfocítica), 549, 1037c
Leche alcalina, síndrome, 20
Leflunomida, artritis
psoriásica, 859
reumatoide, 846
Legionario, enfermedad, 512
Legionella, infecciones, 361, 511-513
Leiomiomas, 325
Leiomiosarcomas, 323, 324
Leishmaniosis, 593-594
cutánea, 593-594
mucosa, 593-594
visceral (kala-azar), 593-594
Lemierre, síndrome, 475
LEMS (síndrome miasténico de Lambert-Eaton), 352c, 354c, 1050
Lenalidomida
mieloma múltiple, 302
síndromes mielodisplásicos, 289
Lengua
de fresa, 435
geográfica, 256f
parálisis, 1001

Lepirudina
trastornos trombóticos, 282
trombocitopenia inducida por heparina, 280
Lepra, 490-492
complicaciones, 491
diagnóstico, 491
epidemiología, 490
lepromatosa, 491-492
manifestaciones clínicas, 491
microbiología, 490
tratamiento, 492
tuberculoide, 491
Leptospirosis, 497-498
Leriche, síndrome, 696
Lesión
anular, 255
lineal cutánea, 255
morbiliforme, 255
Lesiones
oclusivas, 116c, 118
ulcerosas en genitales, 403
Letrozol, cáncer de mama, 321
Leucemia, 268
definición, 293
infecciones, 363c
linfoblástica y linfoma linfoblástico agudo (ALL), 295c, 296f, 299-300
linfocítica crónica (CLL)
estadificación, 296-297, 297c
manifestaciones clínicas, 296-297
tratamiento, 297
megacarioblástica, 284c
mieloblástica, 284c
mieloide aguda (AML), 283-287
clasificación, 284c, 286f
datos clínicos, 285
incidencia, 285
tratamiento, 285-287, 286f
mieloide crónica (CML), 287-289
criterios de respuesta, 288c
datos clínicos, 287-288
evolución natural, 288
incidencia, 287
tratamiento, 288-289
mielomonocítica, 284c
monocítica, 284c
monocitopenia, 277
oligoblástica, 289
promielocítica aguda, 284c, 285
Leucemia/linfoma de linfocitos T adultos (ATL), 301
Leucemias/linfomas linfoides crónicas, 295c, 296f
Leucemoide, reacción, 275
Leucocitos
inclusiones y anomalías en el contorno nuclear, 266
valores normales en sangre, 274c
Leucocitosis, 274-276
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), 1030-1031
Leucoféresis, 48
Leucopenia, 276-277
Leucoplaquia, 256f, 309, 528, 529, 1101
bucal, 1101
vellosa oral, 528, 529
Leucovorín
cáncer colorrectal, 328
profilaxia para *Pneumocystis*, 585c
Leuprolida, cáncer de próstata, 343
Levetiracetam
convulsiones, 963c, 967c
mioclono, 238
Levocetirizina
rinitis alérgica, 838
urticaria/angioedema, 837
Levodopa, enfermedad de Parkinson, 978, 980c
Levofloxacina
epididimitis, 400
infecciones neumocócicas, 424
infecciones por
C. pneumoniae, 513
Legionella, 513
M. pneumoniae, 511
P. aeruginosa, 461c
S. maltophilia, 461c
neumonía
extrahospitalaria, 725c
hospitalaria, 727c
osteomielitis, 421c
septicemia/choque séptico, 68c
tuberculosis, 486
Levomilnacipran, 1073c
Levorfanol, dolor, 38c

Levosimendán, insuficiencia cardiaca, 691c
Levotiroxina
  hipotiroidismo, 888-889
  neoplasias tiroideas, 894
  tiroiditis, 891
Lhermitte, síntomas, 1013
Liddle, síndrome, 20
Lidocaína
  arritmias, 683c
  fibrilación ventricular, 59f
  neuralgia posherpética, 524
  polineuropatía, 1044, 1045c
  taquiarritmias, 681-682c
Li-Fraumeni, síndrome, 317
Ligando CD40, deficiencia, 842
Linagliptina, diabetes mellitus, 908c
Linezólido
  infecciones
    enterocócicas, 440
    estafilocócicas, 430, 431c, 433c
    por MRSA, 416c
  neumonía
    extrahospitalaria, 725c
    hospitalaria, 727c
  nocardiosis, 479
Linfadenitis, tuberculosis, 483
Linfadenopatía, 189-191
  abordaje, 191
  enfermedades relacionadas, 190c
  etiología, 189, 190c
  infección por VIH, 558
  infecciones por micobacterias no tuberculosas, 493
  tratamiento, 191
Linfangiectasia intestinal, 276
Linfedema, 699
Linfocitos
  fagocíticos, deficiencias, 841c
  salida defectuosa, 840
Linfocitos B, 189
  deficiencia, 842-843
  receptores, reordenamientos defectuosos, 840
Linfocitos T, 189
  receptores, 840
  síndromes por deficiencia, 840, 841c, 842
Linfocitosis, 275
Linfocutánea, enfermedad, *Nocardia*, 478, 480c
Linfoepitelioma, 309
Linfogranuloma venéreo, 404c, 408
Linfoma, 293, *Véase también tipos específicos*
  agresivo, 295c, 299
  anaplásico de células grandes, 294, 296f
  de Burkitt, 294, 296f, 300-301
  definición, 293
  difuso de linfocitos B grandes, 299, 323
  fiebre de origen desconocido, 129
  folicular, 294, 296f, 298
  indolente, 298
  infecciones, 363c
  linfopenia, 276
  MALT, 294, 296f
  no hodgkiniano, 296f, 298-299, 300c
  SNC primario, 1010
  urgencias oncológicas, 110-111
  virus de Epstein-Barr, 528
Linfoma asociado al tejido linfoide relacionado con la mucosa (MALT)
  epidemiología, 296f
  etiología, 294
  fisiopatología, 323
  tratamiento, 324
Linfomas agresivos, 295c, 296, 299
Linfopenia, 276-277
Linitis plástica, 323
Liotironina, neoplasias tiroideas, 894-895
Lipasa
  hepática, deficiencia familiar, 937c
  lipoproteína, deficiencia, 937c, 940
  sérica, 804
Lipemia retiniana, 940
Lipoma, intestino delgado, 325
Liquen
  plano, 256f, 259
  simple crónico, 256f
Liquenización, 257c
Líquido
  peritoneal, paracentesis, 30-31
  sinovial, análisis, 205, 206f, 419, 864, 866
Líquido cefalorraquídeo, análisis
  meningitis
    bacteriana, 1023, 1023c
    crónica, 1032
    viral, 1026-1027
  punción lumbar, 28-30

Líquidos
absorción, tubo digestivo, 167
restricción
hiponatremia, 351
insuficiencia cardiaca, 688
SIADH, 112, 886
Liraglutida, diabetes mellitus, 906, 909c
Lisinoprilo
hipertensión, 653c
insuficiencia cardiaca, 690c
Lisis tumoral, síndrome, 113
Listeriosis, 446-447
Litio
dosis y efectos secundarios, 6, 1078c
farmacología, 1078, 1078c
tirotoxicosis inducida por amiodarona, 892
trastorno bipolar, 1066
LMWH. *Véase* Heparina, de bajo peso molecular (LMWH)
Löeffler, síndrome, 601
Lofexidina, abstinencia a narcóticos, 1085
Löfgren, síndrome, 871
Lomitapide, dislipidemia, 939c
Loperamida
diarrea, 170
enfermedad intestinal inflamatoria, 792
síndrome de colon irritable, 795, 796c
Loratadina
rinitis alérgica, 838
urticaria/angioedema, 837
Lorazepam
delirio, 52c
disnea, 51c
dosis y acción, 1075c
estado epiléptico, 102f
náusea, 51
STEMI, 661
Losartán
esclerosis sistémica, 848
hipertensión, 653c
insuficiencia cardiaca, 690c
Lovastatina, dislipidemia, 938c
Loxapina, 1076c
Lubiprostona, síndrome de colon irritable, 796c
Ludwing, angina, 475
Lumbalgia (LBP), 207-307
estudios de laboratorio, 208-209
etiología, 209-211
exploración, 207-208, 208c
factores de riesgo para causas estructurales, 209c
tipos, 207
tratamiento, 211
Lupus
pernio, 871
provocado por fármacos, 844
Lupus eritematoso sistémico (SLE), 844-845
corea, 237
diagnóstico, 844
manifestaciones clínicas, 844
meningitis crónica, 1039c
patogenia, 844
tratamiento, 845
valoración, 844
Lurasidona, 1077c
Lyme, borreliosis, 494-497
diagnóstico, 496
epidemiología, 495
manifestaciones clínicas, 495
meningitis, 1033c
microbiología, 494
prevención, 122-123, 496
tratamiento, 496
Lynch, síndrome, 326c, 327, 338

M
MAC (complejo *Mycobacterium avium*), infecciones, 492-494
Macrólidos
borreliosis de Lyme, 496
infecciones neumocócicas, 424
infecciones por
C. pneumoniae, 513
Corynebacterium, 443
H. influenzae, 449
Legionella, 513
M. catarrhalis, 452
M. pneumoniae, 511
micobacterias no tuberculosas, 494
neumonía extrahospitalaria, 725c
tos ferina, 451
Máculas, 257c, 362
Maculatum, enfermedad, 501c

Magnesio, tratamiento
hepatopatía alcohólica, 828
hipomagnesemia, 930
torsade de pointes, 682c
Mala digestión, 173c
Malabsorción, síndromes, 170, 173c
Malassezia, infecciones, 581
Malation, pediculosis, 611
Malformación arteriovenosa, 1007f
hemorragia intracraneal, 84c
hemorragia subaracnoidea, 91
Malformaciones vasculares, mielopatía, 1006, 1007f
Maltasa ácida, deficiencia, 1059
Mama, tumores, estudio, 317-318, 317f
Mamografía, 318, 1095, 1096c
Manchas rosadas, 393
Manías, 1065-1066
Manitol, tratamiento
apoplejía, 87
aumento de la presión intracraneal, 95, 95c
Mano-pie-boca, enfermedad, 545
Manos
higiene, 357
músculos e innervación, 949c
MAOI. *Véase* Monoaminooxidasa, inhibidor (MAOI)
Marasmo, 41
Maraviroc, infección por VIH, 559, 564c
Mareo, 226-227
Marfan, síndrome, 694
Masaje, dolor de espalda crónico, 211
Máscara facial, 976
Mastectomía
bilateral profiláctica, 1100
cáncer de mama, 320
Mastitis, 427
Mastocitosis sistémica, 838-839, 839c
Mastoiditis, 251
McArdle, enfermedad, 1059
MDMA (éxtasis), 4
Mebendazol
ascardiosis, 601
enterobiasis, 603
triquinelosis, 599
Meclizina
náusea y vómito, 51, 160
vértigo, 228c
Medias de compresión, 92
enfermedad vascular periférica, 699
hipotensión ortostática, 994
Mediastinitis, 743
fibrosante, 578
Mediastino, tumoraciones, 743
Mediastinoscopia, 711
Medicina
de cuidados intensivos, 31-35
nuclear, imágenes, enfermedad respiratoria, 709-710
preventiva, 1087
Medroxiprogesterona
amenorrea, 918
síntomas menopáusicos, 922
Médula espinal, 104f
compresión, 98-100
absceso epidural, 99
emergencia oncológica, 110-111
estudio del paciente, 98
hematoma epidural, 100
metastasis, 1001c, 1012
neoplásica, 98-99, 1005, 1005f
tratamiento, 99, 111, 111f
enfermedad, 1002-1008
aguda y subaguda, 1005-1006
cervical, 1004
cola de caballo, 1004
complicaciones, 1007-1008
crónica, 1006-1107
debilidad, 234c
disfunción autónoma, 991, 1002
extramedular, 1005
intramedular, 1005
lesiones del agujero occipital, 1003
lumbar, 1004
sacra, 1004
torácica, 1003
tratables, 1003c
infarto, 1005-1006
Médula ósea
aspiración, 266-267
celularidad, 267
razón eritrocítica/granulocítica, 267

trasplante. *Véase* Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT)
Medular, insuficiencia, 277
Meduloblastomas, 1010
Medusa, picadura, 120
Mefloquina, paludismo, 589
Megestrol
cáncer endometrial, 340
pérdida de peso, 137
Melanoma, 305-307
diseminación superficial, 306
factores de riesgo, 306
lentiginoso acral, 306
lentigo maligno, 306
nodular, 306
síndromes paraneoplásicos, 353c
Melarsoprol, enfermedad del sueño, 596
Melasma, 256f
Melena, 174
Melfalán
amiloidosis, 875
mieloma múltiple, 302
Melioidosis, 462
Memantina, enfermedad de Alzheimer, 973
Membrana basal anti-glomerular, enfermedad, 762-763
Membranas mucosas
desnutrición, 42
secas, pacientes con enfermedad terminal, 56c
MEN 1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1), 332, 789, 924
Ménière, enfermedad, 227, 228c, 229
Meningioma, 230f, 1010, 1011f
Meningitis
estudio del paciente, 1020, 1021-1022f
bacteriana, 1022-1025
datos de laboratorio, 1023, 1023c
diagnóstico diferencial, 1023
E. coli, 454
estreptocócica, 438
etiología, 1022, 1025c
H. influenzae, 448-449
listeriosis, 446-447
manifestaciones clínicas, 1022-1023
meningocócica, 444-445
neumocócica, 423-425
pronóstico, 1025
tratamiento, 1024-1025, 1024c, 1025c
coccidioidomicosis, 579
crónica
atención, 1032, 1040
bacteriana, 1033-1034c
etiología, 1032
fúngica, 1034-1035c
helmíntica, 1036c
manifestaciones clínicas, 1031-1032, 1032c
no infecciosa, 1038-1039c
protozoaria, 1035-1036c
viral, 1037c
infección por virus de la poliomielitis, 543
pacientes con cáncer, 364
tuberculosis, 484
viral
diagnóstico, 1026-1027
diferencial, 1027
enteroviral, 544
etiología, 1026, 1026c
HSV, 518
manifestaciones clínicas, 1025
tratamiento, 1027
Meningococcemia, 444
Meningocócica, vacuna, 445-446
Meningocócicas, infecciones, 443-446
diagnóstico, 445
epidemiología, 443-444
etiología, 443
manifestaciones clínicas, 444-445
patogenia, 444
prevención, 445-446
pronóstico, 445
tratamiento, 445
Meningoencefalitis, listeria, 446
Menopausia, 242, 921-922
Meperidina
abuso, 1084
colecistitis, 801
dolor, 39c
Meralgia parestésica, 1049c
6-mercaptopurina
linfoma de Burkitt, 301
síndrome de colon irritable, 794

Meropenem
absceso cerebral, 1030
colecistitis, 801
enfermedad de Whipple, 482
infecciones
anaerobias mixtas, 476c
por *B. cepacia*, 461c
por *P. aeruginosa*, 460c
meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
neumonía
extrahospitalaria, 725c
hospitalaria, 727c
septicemia/choque séptico, 68c
Merozoítos, 586
MERS-CoV (síndrome respiratorio de Medio Oriente por coranovirus), 535
Mesa inclinada, prueba, 990
Mesalamina, enema, enfermedad intestinal inflamatoria, 792
Mesotelioma, 716
Metabólica, enfermedad
dolor abdominal, 155c
fatiga, 132c
náusea y vómito, 159c
neutropenia, 275
pérdida de peso, 136c
trastornos musculares, 1061
Metabólico, síndrome, 905
definición, 656
etiología, 656-657
manifestaciones clínicas, 657
riesgo de enfermedad cardiovascular, 1093, 1093c
tratamiento, 658
Metabolismo de alimentos, 40
Metadona
abstinencia a narcóticos, 1085
abuso, 1084
dolor, 38c
mantenimiento opioide, 1086
Metaneumovirus humano, infecciones, 534c, 536
Metanol, intoxicación, 17, 18c, 19
Metástasis
cerebral, 1010-1011
ganglios linfáticos cervicales, 348
leptomeníngeas, 1011
óseas osteoblásticas en varones, 348
vertebral, 210
Metformina
diabetes mellitus, 906, 908c
síndrome de ovario poliquístico, 918
Metilcelulosa, síndrome de colon irritable, 796c
Metildopa, hipertensión, 651
Metilfenidato
depresión, 52
fatiga, 52
narcolepsia, 244
Metilprednisolona
anafilaxia, 114
esclerosis múltiple, 1018, 1019
glomerulonefritis relacionada con ANCA, 762
neuritis óptica, 231
rechazo del trasplante renal, 758
vértigo, 228c
Metimazol, tirotoxicosis, 890
Metirapona
carcinoma suprarrenal, 896
síndrome ACTH ectópico, 351
Metisergida, prevención de migraña, 220c
Metoclopramida
erradicación de *H. pylori*, 161
esclerosis sistémica, 848
migraña, 218c
náusea y vómito, 51, 160
Metolazona
edema, 152, 153c
hipertensión, 655
insuficiencia cardiaca, 688, 690c
Metoprolol
arritmias, 683c
disección de la aorta, 695
hipertensión, 651, 652c
insuficiencia cardiaca, 690c
prevención de migraña, 220c
STEMI, 662, 667
UA/NSTEMI, 670
Metotrexato
artritis
psoriásica, 859
reactiva, 860
reumatoide, 846

cáncer
cabeza y cuello, 309
vesical, 334
colangitis esclerosante aguda, 803
enfermedad intestinal inflamatoria, 794
esclerosis múltiple, 1019
espondilitis anquilosante, 857
glomerulonefritis relacionado con ANCA, 762
miopatía inflamatoria, 1059
polineuropatía, 1046
psoriasis, 259
vasculitis, 854
Metronidazol
absceso cerebral, 1030
acné, 263
amebosis, 397
diverticulitis, 796
encefalopatía hepática, 833
enfermedad
intestinal inflamatoria, 794
pélvica inflamatoria, 403
erradicación de *H. pylori*, 787c
giardiasis, 391
infecciones
anaerobias mixtas, 476c
por *C. difficile*, 398
meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
peritonitis, 383
pseudoobstrucción intestinal, 797
tétanos, 470
tricomoniasis, 401
uretritis en varones, 400
vaginosis bacteriana, 401
Mexiletina
arritmias, 683c
distrofia miotónica, 1057
polineuropatía, 1045c
MG. *Véase* Miastenia grave (MG)
MI (infarto del miocardio). *Véase* Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI); Angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI)
Mialgia, 1053
Miasis, 611
Miastenia grave (MG), 1050-1053
diagnóstico diferencial, 1050
diplopía, 232
interacciones farmacológicas, 1052c
pruebas de laboratorio, 1051-1052
tratamiento, 1051f, 1052-1053
Micafungina, 569, 574c
Micetoma, 249
Micobacterias no tuberculosas (NTM), infecciones, 492-494
diagnóstico, 493
epidemiología, 492
manifestaciones clínicas, 493
microbiología, 492
tratamiento, 494
Micofenolato mofetilo
glomerulonefritis relacionada con ANCA, 762
inmunodepresión después de un trasplante renal, 758
miastenia grave, 1053
miopatía inflamatoria, 1059
SLE, 845
vasculitis, 854
Miconazol, candidosis, 401
Micoplasma, infecciones, urogenitales, 399, 401-402, 408-409
Micóticas, infecciones, 568-582
antimicóticos, 569-570
aspergilosis. *Véase* Aspergilosis
blastomicosis, 580-581, 1035c
candidosis. *Véase* Candidosis
coccidioidomicosis, 578-579
criptococosis, 573, 576, 1034c
esporotricosis, 581
fusariosis, 582
histoplasmosis, 577-578, 1035c
infección por *Malassezia*, 581
linfadenopatía, 190c
meningitis crónica, 1034-1035c
mucormicosis, 576-577
pacientes con HSCT, 366-367
paracoccidioidomicosis, 581-582
peniciliosis, 582
scedosporiosis, 582
Micrografía, 976
Micronutrientes, deficiencia, 45, 45c

Midazolam
aumento de presión intracraneal, 95c
delirio, 52c
disnea, 51c
estado epiléptico, 102f
picadura de escorpión, 124
Midodrina
ascitis, 188
hipotensión ortostática, 994
síncope, 225
síndrome hepatorrenal, 189
Mielinólisis central pontina, 4
Mielitis, paraneoplásica, 352c, 353c, 354c
Mielodisplásicos, síndromes (MDS), 284c, 289
clasificación, 290-291c
sistema de pronóstico, 292c
tratamiento, 289
Mielofibrosis
anormalidades sanguíneas, 267
idiopática, 292-293
Mieloma múltiple
clasificación, 295c
estadificación, 302
infecciones, 301
manifestaciones clínicas, 301-302
nefropatía, 768c, 772-773, 773c
patogenia, 301-302
tratamiento, 302
Mielopatía
espondilítica, 1006
hipocúprica, 1007-1008
infecciosa, 1006
mediada por factores inmunitarios, 1006
necrosante, 352c
Mieloproliferativos, síndromes, 275, 276, 292-293
Mieloptisis, 275
Mifepristona, anticonceptivos de urgencia, 923
Miglitol, diabetes mellitus, 908c
Migraña, 215-218
diagnóstico, 216c
epidemiología, 215c
pérdida visual, 230
prevención, 220-221c
trastornos del sueño, 242
tratamiento, 216, 217-218c
vértigo, 228c, 229
Miliar, enfermedad, 484
Milnacipran, fibromialgia, 868
Milrinona
edema pulmonar, 70
insuficiencia cardiaca, 691, 691c
Miltefosina, leishmaniosis, 594
Minerales, deficiencias, 45c
Minitrasplante, 297
Minnesota, sonda, varices esofágicas, 832
Minociclina
actinomicosis, 481
enfermedad de Whipple, 482
infecciones estafilocócicas, 430, 433c
lepra, 492
nocardiosis, 479
Miocardio, infarto. *Véase* Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI); Angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI)
Miocardiopatía, 639-643
características clínicas y de laboratorio, 640c
dilatada, 639-642, 640c
hipertrófica
ECG, 619-620, 621c, 643
ecocardiografía, 643
presentación, 642-643
sonidos cardiacos, 616c, 640c
tratamiento, 643
valoración inicial, 641c
restrictiva, 640c, 642, 648c
Miocarditis, 544, 643-644
Mioclono, 101, 238
Miofosforilasa, deficiencia, 1059
Mionecrosis (gangrena gaseosa), 416c, 418, 473, 474c
Miopatía, 1053
debilidad, 233c, 234-235c
inducida por fármacos, 1060c, 1061
inflamatoria, 1057-1059, 1058c
Miopatías mitocondriales, 1059
Mioquimia facial, 996
Miositis, 418
por cuerpos de inclusión (IBM), 1057-1058, 1058c
Miotonía, 1054

Mipomerseno, dislipidemia, 939c
Mirtazapina, 1071, 1073c
Misoprostol, gastropatías erosivas, 788
Mitiglinida, diabetes mellitus, 909c
Mitomicina, cáncer anal, 330
Mitotano
  carcinoma suprarrenal, 896
  síndrome de ACTH ectópica, 351
Mitoxantrona
  cáncer de próstata, 343
  esclerosis múltiple, 1018, 1019
Mittelschmerz, 919
Modafinilo
  depresión, 52
  narcolepsia, 244
  trastornos del ritmo circadiano, 245
Moh, cirugía micrográfica, 308
Molindona, 1076c
Mollaret, meningitis, 1039c
Moluscos, intoxicación paralítica, 122
Monoaminooxidasa, inhibidor (MAOI)
    dosis y efectos secundarios, 1073c
    enfermedad de Parkinson, 978
    farmacología, 1071
Monocitopenia, 277
Monocitosis, 275
Monofosfato de adenosina cíclica, gotas, 849
Mononeuritis múltiple, 1046
Mononeuropatía
  estudio del paciente, 1040-1042, 1041f
  definición, 1040
  diagnóstico, 1047-1049c
  manifestaciones clínicas, 1046, 1047-1049c
  múltiple (MM), 1046
Mononitrato de isosorbide (ISMO), angina estable crónica, 675c
Mononucleosis infecciosa
  citomegalovirus, 526
  virus de Epstein-Barr, 528-529, 529f
Monoparesia, 235f
Monos, mordedura, 117c, 118
Monóxido de carbono, intoxicación, 100, 717
Montañas Rocosas, fiebre exantemática, 500, 501c, 504
Montelukast
  asma, 714
  rinitis alérgica, 838
  urticaria/angioedema, 837
Moraxella catarrhalis, infecciones, 451-452
Mordeduras
  artrópodos, 122-124
  infección de heridas, 116-117c
  mamíferos, 115, 116c, 118
  perros, 115, 116c
  serpientes, 117c, 118
Mordida por humano, 116c, 118, 417
Morfina
  abuso, 1084
  aumento de la presión intracraneal, 95c
  disnea, 51c
  dolor, 38c
  edema pulmonar, 70
  STEMI, 659
  tétanos, 470
  UA/NSTEMI, 671
Morganella, infecciones, 457
Mortalidad, específica de la edad, 1088-1090c
Motilidad
  esofágica, trastornos, 164-165
  intestinal, 167, 168
Motora, exploración, 948, 949-950c, 951
Movimiento
  de extremidades durante el sueño, 242
  trastornos, 236-238, 242
Movimientos oculares, coma, 81
Moxifloxacina
  infecciones
    neumocócicas, 424
    por anaerobios, 476c
    por *Legionella*, 512
  neumonía
    extrahospitalaria, 725c
    hospitalaria, 727c
  sinusitis, 249c
  tuberculosis, 486
MR. *Véase* Insuficiencia mitral (MR)
MRI. *Véase* Imágenes por resonancia magnética (MRI)
MRSA, infección. *Véase S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), infecciones
MS. *Véase* Estenosis, mitral (MS); Esclerosis múltiple (MS)
MSLT (prueba de latencia múltiple del sueño), 243, 244c
Mucormicosis, 576-577
  rinocerebral, 576

Muermo, 461c, 462
Muerte. *Véase* Paciente con enfermedad terminal
causas específicas de la edad, 1088-1090c
cerebral, 81-82
súbita, 57-60, 57c
Mujeres, salud, 1104-1106
abuso de sustancias, 1106
adicción a la nicotina, 1106
cardiopatía coronaria, 1104
diabetes mellitus, 1105
enfermedad
de Alzheimer, 1104
autoinmunitaria, 1105
farmacología, 1105-1106
hipertensión, 1105
infección por VIH, 1105
obesidad, 1105
osteoporosis, 1105
trastornos
psicológicos, 1106
sueño, 1106
violencia, 1106
Munchausen, síndrome, 1069
Muñeca, músculos e innervaciones, 949c
Mupirocina, infecciones estreptocócicas, 436
Murphy, signo, 801
Musculoesqueléticas, infecciones
E. coli, 454
S. aureus, 427
Musculoesqueleto, malestar. *Véase* Articulaciones, dolor
Músculos, enfermedades, 1053-1061
estudio del paciente, 1053-1054, 1055f, 1056f
distrofias musculares. Véase Distrofia muscular
inducidas por fármacos, 1060c, 1061
miopatías
endocrinas y metabólicas, 1060-1061
inflamatorias, 1057-1059, 1058c
mitocondriales, 1059
parálisis periódicas, 1059-1060
paraneoplásicas, 355
trastornos del metabolismo energético, 1059
Muslo, músculos e innervaciones, 950c
M-VAC, régimen, cáncer vesical, 334
Mycobacterium, infecciones
M. abscessus, 492-494
M. chelonae, 492
M. fortuitum, 492-494
M. kansasii, 492-494
M. leprae. *Véase* Lepra
M. marinum, 492-494
M. tuberculosis. *Véase* Tuberculosis (TB)
M. ulcerans, 492-494
Mycoplasma pneumoniae, infecciones, 510-511

N
Nadolol
hemorragia varicosa, 178
varices esofágicas, 832
Nafcilina
celulitis, 415c
endocarditis infecciosa, 377c, 378c
infecciones estafilocócicas, 430, 431c
meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
osteomielitis, 421c
Naloxona
efectos secundarios de la morfina, 659
sobredosis por opiáceos, 1085
Naltrexona
abstinencia a narcóticos, 1085
cirrosis primaria biliar, 829
dependencia de opioides, 1086
rehabilitación alcohólica, 1084
Naproxeno
dolor, 38c
migraña, 217c
Naratriptán, migraña, 217c, 219c
Narcolepsia, 243-244, 244c
Narcóticos
abuso, 1084-1086
manifestaciones clínicas, 1084-1085
prevención, 1086
tratamiento, 1085-1086
dolor abdominal, 158
Nasofaríngeo, carcinoma, virus de Epstein-Barr, 528
Natalizumab
enfermedades intestinales inflamatorias, 794
esclerosis múltiple, 1018
Nateglinida, diabetes mellitus, 909c

Náusea y vómito, 158-160
complicaciones, 160
etiología, 159, 159c
fármacoinducida, 159c
paciente con enfermedad terminal, 50-51
tratamiento, 50-51, 160
valoración, 160
Necator americanus, infecciones, 601
Necrosis
avascular (osteonecrosis), 869, 934
hística, 275
pancreática, 807
papilar, 776
Nedocromilo sódico, asma, 714
Nefazodona, 1071
Nefrectomía, 335
Nefrítico, síndrome, 201, 759
Nefritis
aguda intersticial, 771-772, 771c
inducida por fármacos, 771, 771c
intersticial crónica, 772
tubulointersticial y uveítis, síndrome (TINU), 772
Nefrolitiasis, 779-782
ácido úrico, 864
composición de los cálculos, 780
manifestaciones clínicas, 780
tratamiento, 781, 781-782c
valoración, 780, 781c
Nefropatía. *Véase también* Insuficiencia renal aguda (ARF); Nefropatía crónica (CKD)
acidosis metabólica, 18c, 19
aguda por ácido úrico, 864
analgésicos, 772
anomalías urinarias, 199-203
azotemia, 197-198, 198f, 198c
cálculos, 772-773, 773c
cilindros, 772-773, 773c
depósito de cadenas pesadas, 773c
diabética, 765-766
edema, 151
endémica balcánica (BEN), 772
en etapa terminal (ESRD), 752. *Véase también* Nefropatía crónica (CKD)
fatiga, 133c
glomerular, 759-766
herbolaria china, 772
hipertensión, 649, 650, 655
IgA, 766-767
infecciones
después del HSCT, 367c
en pacientes con cáncer, 364
membrana basal delgada, 766
nefrolitiasis. *Véase* Nefrolitiasis
obstrucción de vías urinarias, 782-784, 783f
relacionada con VIH (HIVAN), 764
tubular. *Véase* Nefropatías tubulares
uratos, 864
Nefropatía crónica (CKD)
causas, 752c
clasificación, 198c
datos de laboratorio, 753
diagnóstico diferencial, 752-753
epidemiología, 752
progresión lenta, 754
síndrome urémico, 753
trasplante de riñón. *Véase* Renal, trasplante
tratamiento, 753-754
Nefropatías tubulares, 769-775
acidosis renal tubular, 774-775
causas, 769-770c
inmunoglobulinas monoclonales, 772-773, 773c
nefritis intersticial
aguda, 771-772, 771c
crónica, 772
poliquistosis renal, 773-774
Nefrostomía, sonda, 784
Nefrótico, síndrome (NS), 201, 763-766
ascitis, 188f
etiología, 763-764, 763c
valoración, 766c
Negri, cuerpos, 547
Neisseria gonorrhoeae, infecciones. *Véase* Gonorrea
Neisseria meningitides, infecciones. Véase Meningocócicas, infecciones
Nematocistos, 120
Nematodos, infecciones, 599-604
filariosis, 603-604
hísticos, 599-600
intestinales, 600-603
Neomicina, encefalopatía hepática, 833

Neonatal, enfermedad
infecciones estreptocócicas, 438
infecciones por HSV, 519
listeriosis, 446-447
Neoplasia
endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), 332, 789, 924
intrahepitelial cervical, 1101
Neoplasias malignas linfoides, 293-305. *Véase también tipos específicos*
clasificación, 293-294, 295c
diagnóstico y estadificación, 294, 296
etiología, 294
incidencia y etiología, 294, 296f
Nervio
accesorio (CN XI)
exploración, 948
trastornos, 1000
cubital, atrapamiento, 1046, 1047c
facial (CN VII)
anatomía, 998f
exploración, 948
trastornos, 996-998
hipogloso (CN XII)
exploración, 948
trastornos, 1001
motor ocular, parálisis, 232
olfatorio (CN I)
exploración, 947
trastornos, 998, 999c, 1000
peroneo, atrapamiento, 1046, 1049c
trigémino (CN V)
divisiones sensitivas, 996f
exploración, 948
vago (CN X)
estimulación, 1065
exploración, 948
trastornos, 1000
Nervios periféricos, campos cutáneos, 952-953f
Nesiritida
edema pulmonar, 70
insuficiencia cardiaca, 691, 691c
Neumocócicas, infecciones, 422-425
epidemiología, 422
meningitis, 423-425
microbiología, 422
neumonía, 423-425
patogenia, 422-423
prevención, 425
Neumoconiosis de los trabajadores de la industria del carbón, 717
Neumonía
aguda intersticial (AIP), 736
aspiración, 475
bacteriana secundaria, 531
C. pneumoniae, 513
clasificación, 722
descamativa intersticial (DIP), 738
E. coli, 454
eosinófila, 738-739
estreptocócica, 437
extrahospitalaria. *Véase* Neumonía extrahospitalaria (CAP)
fisiopatología, 722-723
gripe (influenza), 531
H. influenzae, 448
hemoptisis, 148
hospitalaria, 722, 727, 358
intersticial inespecífica, 738
Klebsiella, 456
Legionella, 511-513
M. catarrhalis, 451
M. pneumoniae, 510-511
neumocócica, 423-425
Nocardia, 478
organizativa criptógena (COP), 736, 738
P. aeruginosa, 458-459
Pneumocystis, 583-585, 584c
relacionada con el respirador. *Véase* Neumonía relacionada con el respirador (VAP)
RSV humano, 535
S. aureus, 427
sarampión, 538
toxoplasmosis, 597
virus de varicela-zoster, 523
Neumonía relacionada con el cuidado de la salud (HCAP), 722
asociada al respirador. *Véase* Neumonía relacionada con el respirador (VAP)
hospitalaria, 727
Neumonía extrahospitalaria (CAP)
complicaciones, 725
diagnóstico, 724

epidemiología, 723
hospitalización, 724
manifestaciones clínicas, 723
microbiología, 723
tratamiento, 724-726, 725c
Neumonía relacionada con respirador (VAP)
diagnóstico, 358, 726
etiología, 358, 726
factores de riesgo, 358
fisiopatología, 726, 728c
P. aeruginosa, 458-459
prevención, 728c
tratamiento, 726-727, 727c
Neumonitis
hipersensibilidad, 736, 739
HSV, 518, 522c
necrosante, 475
Neumopatía intersticial (ILD), 734-739
clasificación, 735-736c
estudio del paciente, 734, 736-737
fibrosis pulmonar idiopática, 737-738
infiltrados pulmonares con eosinofilia, 738-739
neumonía
intersticial descamativa, 738
intersticial no específica, 738
organizativa criptógena, 738
neumonitis por hipersensibilidad, 739
proteinosis alveolar pulmonar, 738
síndromes hemorrágicos alveolares, 739
trastornos del tejido conjuntivo, 738
tratamiento, 737
Neumotórax (Ptx), 140f, 743
por tensión, 743
Neuralgia, 36
glosofaríngeo, 1000
occipital, 221
postherpética, 523
trigémino, 221, 995-996
Neuraminidasa, inhibidores, gripe, 532
Neuritis
braquial aguda, 212-213
intercostal, 140
óptica, 230f, 231
vestibular, 227, 228c, 229
Neurocisticercosis, 607
Neuroléptico maligno, síndrome (NMS), 1074
Neurológica, exploración, 947-955
coordinación y marcha, 951
estado mental, 947
exploración motora, 948, 949-950c, 951
localización del sitio de lesión, 953, 955c
lumbalgia, 208, 208c
pares craneales, 947-948
reflejos, 951
sensorial, 951
traumatismo craneoencefálico, 98
Neurológicas, enfermedades
ataxia. *Véase* Ataxia
convulsiones. *Véase* Convulsiones
debilidad y parálisis, 233
demencia. *Véase* Demencia
depresión, 1064
desnutrición, 43
dolor abdominal, 155c
enfermedad
de Lyme, 495
de médula espinal. *Véase* Médula espinal, enfermedad
de neuronas motoras. *Véase* Esclerosis lateral amiotrófica (ALS); Neurona motora, enfermedad
de Parkinson. *Véase* Parkinson, enfermedad (PD)
epilepsia. *Véase* Epilepsia
esclerosis múltiple. *Véase* Esclerosis múltiple (MS)
fatiga, 133c
infección por HSV, 518
infección por VIH, 558
infecciones. *Véase* Sistema nervioso central (SNC), infecciones
por virus de varicela-zoster, 523
lepra, 491
miastenia grave. *Véase* Miastenia grave (MG)
neuropatía periférica. *Véase* Neuropatía periférica (PN)
paciente con enfermedad terminal, 35
pérdida de peso, 136c
rabia, 547
sarampión, 538
trastornos
pares craneales, 995-1002

Neurológicas, enfermedades (*cont.*)
sistema nervioso autónomo. *Véase* Sistema nervioso autónomo, trastornos
sueño, 242
tumores. *Véase* Sistema nervioso, tumores
Neuroma acústico, 227, 997
Neuromielitis óptica (NMO), 231, 1019
Neurona motora, enfermedad, 985c. *Véase también* Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
manifestaciones clínicas, 233, 233c, 234c, 235c
Neuropatía
ciática, 1049c
femoral, 1048c
motora con bloqueo de la conducción (MMCB), 987
obturador, 1048c
óptica, 230f
isquémica anterior, 230f, 231
radial en surco espiral, 1048c
trigémino, 996, 997c
Neuropatía periférica (PN), 1040-1049
atención, 1040-1042, 1041f
autónoma, 933c, 991
diabetes mellitus, 991, 1046
diagnóstico, 1044
mononeuropatía, 1040, 1046, 1047-1049c
patrones, 1043-1044c
polineuropatía. *Véase* Polineuropatía
tratamiento, 1044, 1045c
Neuroprotección, apoplejía, 87
Neurosífilis, 410, 411c, 412
Neutrofilia, 274-275
Neutropenia, 276
fármacoinducida, 275
febril, 276
estudio del paciente, 365-366, 365f
infecciones por *P. aeruginosa*, 459, 460c
tratamiento, 276
pacientes con cáncer, 113
resistente, 290c
septicemia, 68c
tratamiento, 113, 276
Nevirapina, infección por VIH, 559, 561c
Niacina, deficiencia, 45c
Nicardipina, hipertensión maligna, 656c
Nicotina
adicción, 1102-1103. *Véase también* Tabaquismo, interrupción
enfermedad intestinal inflamatoria, 794
tratamiento de sustitución, 720, 1103
Nifedipina
acalasia, 164
esclerosis sistémicas, 848
espasmos esofágicos, 165
hipertensión, 651, 653c
pulmonar, 702
insuficiencia aórtica, 638
trastornos vasoespásticos, 698
Nifurtimox, enfermedad de Chagas, 595
Nilotinib, CML, 288
Nimodipina, hemorragia subaracnoidea y vasoespasmo, 93
Nissen fundoplicatura, 161
Nistagmo, 226, 227
Nistatina, candidosis, 262, 571
Nitazoxanida
criptosporidiosis, 392
giardiosis, 391
infecciones por *C. difficile*, 398
Nitratos
angina estable crónica, 674, 675c
insuficiencia cardiaca, 688, 690c
Nitrofurantoína, infecciones de las vías urinarias, 777, 777c
Nitrógeno
líquido, verrugas, 262
ureico sanguíneo (BUN), 197
Nitroglicerina
angina estable crónica, 674, 675c
edema pulmonar, 70
esclerosis sistémica, 848
fisuras anales, 798
hipertensión maligna, 656c
insuficiencia cardiaca, 663, 664c, 690-691, 691c
STEMI, 659, 665c
UA/NSTEMI, 670
Nitroprusiato
disección de la aorta, 695, 696c
hipertensión maligna, 656c

insuficiencia
cardiaca, 663, 664c, 690-691, 691c
mitral, 634
STEMI, 665c
complicaciones, 667
NIV (ventilación sin penetración corporal), 74, 75c, 722
Nivel sensitivo, 110
Nivolumab
cáncer renal, 335
melanoma, 307
Nocardiosis, 477-479, 1034c
Nódulo
centinela, biopsia, cáncer de mama, 320
Hermana María José, 187
pulmonar solitario, 315
sinoauricular, disfunción, 677
tiroideo, 894f
Nódulo (lesiones cutáneas), 417
Noma, 475
Norepinefrina
aumento de la presión intracraneal, 95c
choque, 64, 64c
hemorragia subaracnoidea y vasoespasmo, 93
Norovirus, infecciones
diarrea, 389-390
hospitalarias, 361
Nortriptilina
dolor, 39c
dosis y efectos secundarios, 39c, 1072c
interrupción del tabaquismo, 1103
prevención de migraña, 220c
Nosocomiales, infecciones, 357-361
adquiridas en el hospital, 357
endocarditis, 373-374. *Véase también* Endocarditis infecciosa
hospitalarias y relacionadas con dispositivos, 358-360, 359c, 427
prevención, 357
problemas epidémicos y emergentes, 360-361
NS. *Véase* Nefrótico, síndrome (NS)
NSAID. *Véase* Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
NSTEMI. *Véase* Angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI)
NTM, infecciones. *Véase* Micobacterias no tuberculosas (NTM), infecciones
Nucleósidos/nucleótidos, análogos, infección de VIH, 559, 560-561c
5’-nucleotidasa (5’-NT), 183-184
Nutrición
entérica, 43-44, 44f
fatiga, 133c
leucopenia, 276
parenteral, 44-45, 44f
Nutricional, apoyo especializado, 43, 44f
Nutrientes, absorción, 167
NVE. *Véase* Endocarditis, válvulas naturales (NVE)

O

Obesidad, 901-903
central, 901
clasificación, 901c
etiología, 901-902
inducida por fármacos, 901
manifestaciones clínicas, 902
mujeres, 1105
síndrome metabólico, 656-657, 657c
trastornos del sueño, 244c
tratamiento, 902-903, 903f
Obinutuzumab, CLL, 297
Obsesivo-compulsivo, trastorno (OCD), 1068, 1071
Obstrucción sinusoidal, síndrome, 188f
Ocrelizumab, esclerosis múltiple, 1019
Octreótido
acromegalia, 350, 881
hipoglucemia, 109
síndrome hepatorrenal, 189
tumor carcinoide, 332
varices esofágicas, 832
Oculocefálico, reflejo, 81
Odinofagia, 162
Ofatumumab, CLL, 297
Ofloxacino
infecciones por *M. pneumoniae*, 511
lepra, 492
profilaxia meningocócica, 446
Oftalmía del neonato, 405
Oftalmoplejía
difusa, 232

Oftalmoplejía (*cont.*)
etiología, 1001
externa progresiva crónica (CPEO), 1057, 1059
Oído, infecciones
anaerobias, 475
externas, 249-250
medio. *Véase* Otitis, media
P. aeruginosa, 459, 460c
Oído de nadador, 250, 459
Ojos, enfermedad
desnutrición, 42
infección por HSV, 518, 521c
infecciones por
clamidia, 514-515
Nocardia, 478
P. aeruginosa, 459, 460-461c
larva migratoria, 600
lepra, 491
paraneoplásicas, 352c, 353c
toxoplasmosis, 598
Ojos de muñeca, maniobra, 81
Olanzapina
delirio, 52c
dosis y efectos secundarios, 1077c
esquizofrenia, 1067
Olfato, trastornos, 998, 999c, 1000
Oligoanuria, 199
Oligodendroglioma, 1009
Oligomenorrea, 917
Oliguria, 199
Olopatadina, rinitis alérgica, 838
Omalizumab, asma, 714
Omeprazol
dolor torácico no cardiaco, 164
enfermedad de úlcera péptica, 787
erradicación de *H. pylori*, 787, 787c
esclerosis sistémica, 848
indigestión, 161
síndrome de Zollinger-Ellison, 789-790
Oncocercomas, 604
Oncocercosis, 604
Ondansetrón, náusea y vómito, 160
Ooforitis, parotiditis, 541
Opioides/opiáceos. *Véase* Narcóticos
Opistorquiosis, 606
Opsoclono-mioclono, síndrome, 354
Oral, enfermedad
actinomicosis, 480
infecciones anaeróbicas, 475
Organismos marinos, intoxicación, 120-121
Organización Mundial de la Salud, clasificación
AML, 284c
linfoide maligno, 294
Orientia tsutsugamushi, infecciones, 507
Orlistat, obesidad, 902
Oro, sales, artritis psoriásica, 859
Orquidectomía, 336
Orquitis, parotiditis, 541
OSAHS (síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño), 243, 745-746
Óseas, enfermedades
dolor de cuello, 212
osteoporosis. *Véase* Osteoporosis
Oseltamivir, gripe, 532, 532c
Osteoartritis, 210, 861-862
Osteoartropatía hipertrófica, 868
Osteomalacia, 935
Osteomielitis
dolor de cuello, 212
Klebsiella, 456
manifestaciones clínicas, 420
patogenia y epidemiología, 420
S. aureus, 427, 430
tratamiento, 420-422
vertebral, lumbalgia, 210
Osteonecrosis (necrosis avascular), 869, 934
Osteoporosis, 931-934
definición, 931
detección, 1090c, 1091c
diagnóstico, 933, 934c
enfermedades relacionadas, 932-933c
epidemiología, 931
etiología, 931
fracturas, 931, 931c
lumbalgia, 210
manifestaciones clínicas, 931
posmenopáusica, 922, 1105
riesgo de fractura, 931, 931c
tratamiento, 933-934
Ostium primum, 627
Ostium secundum, 627

Otitis
externa
circunscrita aguda, 250
crónica, 250
difusa aguda, 250
maligna o necrosante, 250
P. aeruginosa, 459
media
aguda, 250-251
crónica, 251
M. catarrhalis, 451-452
neumocócica, 424
serosa (SOM), 251
tratamiento, 252c
Oxacilina
celulitis, 415c
endocarditis infecciosa, 377c
infecciones estafilocócicas, 430, 431c
osteomielitis, 421c
Oxalato de calcio
cálculos, 780, 781c
enfermedad por depósito, 867
Oxaliplatino, cáncer colorrectal, 328
Oxazepam
dosis y acción, 1075c
STEMI, 661
Oxcarbazepina
convulsiones, 964c, 967c
dolor, 39c
dosis y efectos secundarios, 1078c
neuralgia del trigémino, 995
trastorno de ansiedad generalizada, 1068
Oxibato sódico, narcolepsia, 245
Oxibutinina, hepirreflexia vesical, 1019
Oxicodona
abuso, 1084
disnea, 51c
dolor, 38c
Oxígeno, tratamiento
anafilaxia, 114
choque, 64, 664
corazón pulmonar, 693
EPOC, 721, 722
exacerbación del asma, 715
hipertensión pulmonar, 702
insuficiencia cardiaca, 663
neumopatía intersticial, 737
STEMI, 661
Oxitocina, 883
5-oxoprolinuria, 17-18, 18c, 19

P
Paciente con enfermedad terminal
cuidado de las últimas horas, 53
delirio, 52, 52c, 56c
depresión, 52
disnea, 51, 51c
estreñimiento, 50
fatiga, 51-52, 54c
náusea y vómito, 51-52
síntomas
físicos, 49-52, 49c
psicológicos, 49c
tratamiento del dolor, 50
Paciente en estado crítico, 31-35
disfunción neurológica, 35
estado de choque, 32, 33f
falla órganica múltiple, 34
limitación o retiro de la atención, 35
prevención de complicaciones, 34-35
valoración inicial, 31-32
ventilación mecánica, 32-34
vigilancia en la unidad de cuidados intensivos, 34
Pacientes hospitalizados
atención
cuidado al final de la vida. *Véase* Paciente con enfermedad terminal
dolor y su tratamiento, 35-40
equilibrio acidobásico, 13-22
equilibrio de electrolitos, 1-13
estado nutricional, 40-43
imágenes, 23-26
medicina de cuidados intensivos, 31-35
nutrición entérica, 43-44
nutrición parenteral, 44-45
procedimientos realizados por internistas, 26-31
transfusión y aféresis, 46-48
infecciones. *Véase* Nosocomiales, infecciones
Paclitaxel, cáncer
cabeza y cuello, 309
mama, 320

Paclitaxel, cáncer (*cont.*)
ovárico, 339
vesical, 334
Paliperidona, 1077c
Palivizumab, 536
Palpación precordial, 613-614
Palpitaciones, 141-142
Paludismo, 586-591
diagnóstico, 587
embarazo, 587
manifestaciones clínicas, 587
microbiología y epidemiología, 586
patogenia, 586-587
prevención, 589, 590-591c
tratamiento, 587, 588-589c
Pamidronato, hipercalcemia, 112, 351, 927c
Panadizo, herpético, 518, 522c
Pancreatectomía, 808
Pancreatitis, 804-809
aguda, 804-807
complicaciones, 806-807
diagnóstico diferencial, 805
etiología, 805c
exámenes de laboratorio, 804
grave, 806c
imágenes, 804-805
manifestaciones clínicas, 804
tratamiento, 806
ascitis, 188f
cáncer pancreático, 331
crónica, 807-809
clasificación, 808c
complicaciones, 809
exámenes de laboratorio, 807
tratamiento, 808
intersticial, 804
necrosante, 804
Panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE), 538
Pánico, trastornos, 1067, 1071
Paniculitis septal, 263
Panitumumab, cáncer colorrectal, 328
Pantoprazol
erradicación de *H. pylori*, 787c
gastropatías erosivas, 788
Papanicolau, 1096c, 1101
Papiledema, 230f, 231
Pappenheimer, cuerpos, 265
Pápulas, pacientes con cáncer, 362
Pápulas (lesión cutánea), 417
Papuloescamosos, trastornos, 258-259
Paracentesis, 30-31, 188
Paracetamol
dolor, 38c
de espalda, 211
fiebre, 128
osteoartritis, 862
toxicidad, 815
Paracoccidioidomicosis, 581-582
Paragonimiosis, 148
Parálisis, 233-235
cerebral, 237
estudio del paciente, 233
laríngea, 1000
periódica, 1059-1060
sitio de la lesión causante, 233, 234c
Paralítica, enfermedad, infecciones por poliovirus, 543-544
Paraneoplásicos, síndromes
cáncer pulmonar, 311
cáncer renal, 335
endocrinos, 348-351
neurológicos, 352-355, 352c
urgentes, 111-112
Paraparesia, 235f, 234c
Paraplejía espástica familiar, 1007
Parasimpático, sistema, 989f, 990c
Parasitarias, infecciones
eosinofilia, 275
linfadenopatía, 190c
pacientes con HSCT, 367
Paratiroidectomía, hiperparatiroidismo, 928
Parcopa, enfermedad de Parkinson, 980c
Pared
abdominal, trastornos, dolor, 155c
torácica
dolor, 139f, 141
enfermedad, 138c, 143
vascular, defectos, 279
Pares craneales
CN I. *Véase* Nervio, olfatorio (CN I)
CN V. *Véase* Nervio, trigémino (CN V)
CN VII. *Véase* Nervio, facial (CN VII)
CN X. *Véase* Nervio, vago (CN X)
CN XI. *Véase* Nervio, accesorio (CN XI)
CN XII. *Véase* Nervio, hipogloso (CN XII)

exploración, 947-948
parálisis múltiple, 1001-1002
trastornos, 995-1002
Paresia, 233, 410
Parkinson, enfermedad (PD), 976-981
demencia, 971
diagnóstico diferencial, 976c, 977, 977c
disfunción autónoma, 991
trastornos del sueño, 242
tratamiento, 978-981, 979f, 980c
Parkinsonismo, 236, 976, 977, 977c
atípico, 977, 977c
Paro cardiaco, 57-60
tratamiento, 57-60, 58f, 59f, 60f
vigilancia, 60
Paromomicina
amebosis, 397
leishmaniosis, 594
Parotiroiditis, 540-541, 1037c
Paroxetina
depresión, 52
dosis y efectos secundarios, 1072c
síndrome de colon irritable, 795
síntomas menopáusicos, 922
Partes blandas, infecciones
anaerobias, 476
celulitis, 417
fascitis necrosante, 416c, 417-418
Klebsiella, 456
manifestaciones clínicas, 415-417
micobacterias no tuberculosas, 493
miositis y mionecrosis, 418
P. aeruginosa, 459
S. aureus, 426-427, 430, 433c
Streptococcus del grupo A, 436, 436c
tratamiento, 415-416c
Parvovirus B19, infecciones, 541-542
Pastia, líneas, 435
PCI. *Véase* Intervención coronaria percutánea (PCI)
PCOS (síndrome de ovarios poliquísticos), 918, 920
PD. *Véase* Parkinson, enfermedad (PD)
PE. *Véase* Embolia, pulmonar (PE)
Pediculosis, 610-611
Pegloticasa, gota, 865
Pegvisomant, acromegalia, 881
Pelger-Hüet, anomalía, 266
Peliosis bacilar, 467c, 468
Pélvicas, infecciones
actinomicosis, 481
anaerobias, 475
Pemetrexed, cáncer pulmonar, 315
Pemolina, depresión, 52
Penciclovir, infecciones por HSV, 520-522c
Penicilamina
esclerosis sistémica, 848
nefrolitiasis, 782c
Penicilina
benzatínica
difteria, 442
faringitis, 253
infecciones estreptocócicas, 436c
sífilis, 411c
treponematosis endémica, 497
procaína
difteria, 442
sífilis, 411c
Penicilina/penicilina G/penicilina V
actinomicosis, 481
borreliosis de Lyme, 496
difteria, 442
endocarditis infecciosa, 376-377c
fiebre recurrente, 499
infecciones
estafilocócicas, 430
estreptocócicas, 438-439
grupo HACEK, 453c
infecciones por
Listeria, 447
por mordeduras de roedores, 117c
por neumococos, 424
leptospirosis, 498
meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
osteomielitis, 421c
peritonitis, 383
portación asintomática de GAS, 435
profilaxia
contra fiebre reumática, 632
meningocócica, 446
sífilis, 411c
tétanos, 470
Penicilinosis, 582
Pentamidina
enfermedad del sueño, 596

Pentamidina (*cont.*)
infecciones por *Pneumocystis*, 584c
profilaxia contra *Pneumocystis*, 585c
Pentazocina, abuso, 1084
Pentobarbital, estado epiléptico, 102f
Pentoxifilina
arteriosclerosis periférica, 697
hepatopatía alcohólica, 828
Péptido natriurético tipo B (BNP)
insuficiencia cardiaca, 688
miocardiopatía dilatada, 640
Peptostreptococcus, infecciones, 474
Peramivir, gripe (influenza), 532
Perclorato potásico, tirotoxicosis inducida por amiodarona, 892
Pérdida sensitiva, 233, 234c
Pérdida visual
aguda, estudio del paciente, 229
transitoria o repentina, 230-231
Perfenazina, 1076c
Perfusión miocárdica, valoración nuclear, 625
Periapendicitis, 402
Periarticulares, trastornos, 869-870
Pericardiectomía, pericarditis, 645
Pericardio, enfermedad. *Véase* Pericarditis
Pericardiocentesis, tamponamiento cardiaco, 647
Pericarditis
aguda
causas, 645c
dolor torácico, 138, 138c, 140f
estudios de laboratorio, 644-645, 645c, 646f
constrictiva, 110, 647-648, 648c
enteroviral, 544
STEMI, 667
tuberculosis, 484
Pericondritis, 250
Perihepatitis, 402
Perimenopausia, 921
Periodontal, enfermedad, 475
Peristalsis, 167
Peritoneal, enfermedad
ascitis, 187
dolor, 155c
Peritonitis, 382-384
bacteriana primaria, 382-383
bacteriana, 188
E. coli, 454
relacionada con CAPD, 383-384
secundaria, 383
Permetrina, crema
escabiosis, 610
pediculosis, 611
Peróxido de benzoílo, acné, 262
Persona rígida, síndrome, 352c, 353c, 354c
Personalidad, trastornos, 1070
antisocial, 1070
compulsivos, 1070
dependiente, 1070
esquizoide, 1070
histriónica, 1070
narcisista, 1070
paranoide, 1070
Peso
ideal, 42c
insuficiente, 901c
pérdida, 135-137
apnea del sueño, 746
etiología, 135, 136c
hipertensión, 651
inducido por fármacos, 136c
manifestaciones clínicas, 135-137
obesidad, 902-903
pruebas de laboratorio, 137c
síndrome metabólico, 658
tratamiento, 137
Peste, 465-466
bubónica, 465-466
neumónica, 466
PET (tomografía por emisión de positrones), 26
Peutz-Jeghers, síndrome, 325, 326c, 327
Picadura de abeja, 124-125
PID (enfermedad pélvica inflamatoria), 402-403, 919
Piel, enfermedades
acné, 262-263
anamnesis, 256
características de las lesiones, 255, 256f
diagnóstico, 256-258
distribución de lesiones, 255
eccematosos, 259-260
exploración física, 255
fármacoinducidas, 263-264
infecciones, 260-262

lesiones primarias, 255
lesiones secundarias, 255
pacientes con cáncer, 362
papuloescamosos, 258-259
trastornos vasculares, 263-264
Piel, infecciones
anaerobias, 476
aspergilosis, 572
celulitis, 417
difteria, 441
estreptococos del grupo A, 436, 436c
fasciitis necrosante, 417-418
manifestaciones clínicas, 415-417
mucormicosis, 577
P. aeruginosa, 459
pacientes con cáncer, 362
receptores de trasplante, 367c
S. aureus, 427, 430, 433c
tratamiento, 415-416c
Piel de naranja, apariencia, 261
Piel escaldada, síndrome estafilocócico (SSSS), 428
Pielonefritis, 385, 776
enfisematosa, 776
xantogranulomatosa, 776
Pierna recta elevada, signo, 207-208
Piernas inquietas, síndrome (RLS), 242, 244c
Pies, músculos e innervación, 950c
Pilocarpina, síndrome de Sjögren, 849
Piloroplastia, 788c
Pinta, 497
Pioglitazona, diabetes mellitus, 909c
Piojo del cuerpo, 610-611
Piojos, 610-611
humanos, 610-611
púbicos, 610-611
Piomiositis, 418, 427
Piperacilina-tazobactam
infecciones por *P. aeruginosa*, 460c
neumonía
extrahospitalaria, 725c
hospitalaria, 727c
osteomielitis, 421c
peritonitis, 382
septicemia/choque séptico, 68c
Piracetam, mioclono, 238
Pirazinamida, tuberculosis, 486, 487-488c
Piridostigmina
hipotensión ortostática, 995
miastenia grave, 1052
Piridoxina, deficiencia, 45c
Pirimetamina
cistoisosporiasis, 392
profilaxia contra *Pneumocystis*, 585c
toxoplasmosis, 598
Pirofosfato de calcio (CPPD), enfermedad por depósito, 865-866
Pirógeno, 127
Pitavastatina, dislipidemia, 938c
Pitiriasis rosada, 256f, 259
Piuria, 203
Pivmecilinam
infecciones de las vías urinarias, 777c
shigellosis, 396
Pizotifén, prevención de migraña, 220c
Placa (lesión cutánea), 257c
Placa (lesión de MS), 1012
Plaquetarios, trastornos, 277-279
Plaquetas gigantes, 266
Plaquetoféresis, 48
Plasma, intercambio
esclerosis múltiple, 1019
insuficiencia renal aguda, 751
Plasma fresco congelado (FFP), 47
trastornos de coagulación, 280
Plasmacitoma, 302
Plasmacitosis, 301-305
Plasmaféresis, 48
cirrosis biliar primaria, 829
glomerulonefritis relacionada con ANCA, 762
insuficiencia renal aguda, 751
miastenia grave, 1053
polineuropatía, 1044
protoporfiria eritropoyética, 945
púrpura trombocitopénica trombótica, 280
vasculitis, 854
Plasmodium, 586. *Véase también* Paludismo
Pleuritis, 138
Pleurodinia, enteroviral, 544
Pleuropulmonares, infecciones, anaeróbicas, 475
Plexo braquial, lesión, 212-213
Plummer, uñas, 889
PMS (síndrome premenstrual), 919

PN. *Véase* Neuropatía periférica (PN)
Pneumocystis, infecciones, 583-585
diagnóstico, 584
manifestaciones clínicas, 583
microbiología y epidemiología, 583
patogenia, 583
prevención, 585, 585c
tratamiento, 584-585, 584c
Podagra, 863
Podofilina, verrugas, 262
Poiquilocitosis, 265
Poliangitis microscópica, 851
Poliarteritis, enfermedad glomerular, 768c
Poliartropatía, infección por parvovirus, 542
Policitemia, 194-196
complicaciones, 195
diagnóstico diferencial, 196f
etiología, 195
tratamiento, 196
vera, 195, 292
Policondritis recurrente, 868
Polidipsia, 4, 884
Poliene, candidosis, 571
Polietilenglicol, soluciones
estreñimiento, 173
síndrome de colon irritable, 796c
Polimialgia reumática (PMR), 869
Polimiositis (PM), 1057-1059, 1058c
Polimixina B, infecciones por
GNB entérica, 458
Klebsiella, 456
Polineuropatía
alcohólica, 991
estudio del paciente, 1040-1042, 1041f
definición, 1040
desmielinizante inflamatoria
aguda, 1046
crónica, 1046
diagnóstico, 1042, 1044
patrones, 1043-1044c
tratamiento, 1044, 1045c
Poliomielitis relacionada con la vacuna, 544
Poliovirus
infecciones, 543-544
vacuna, 545-546
Pólipos
colónicos, 326-327, 326c
gástricos, 325
Poliposis
colónica familiar (FPC), 326c, 327
juvenil, 326c, 327
Poliquistosis renal, 773-774
Polisomnografía, 244c
Poliuria, 199, 199c, 200f, 926
Polvo de granos, 717
Pompe, enfermedad, 1059
Ponatinib, CML, 288
Porfirias, 944-945
cutánea tardía, 945
intermitentes agudas, 944, 991
protoporfiria eritropoyética, 945
Porphyromonas, infecciones, 474
Posaconazol
aspergillosis, 574c
farmacología, 569
fusariosis, 582
mucormicosis, 577
Pospoliomielitis, síndrome, 544
Potasio
restricción, hipercalcemia, 754
trastornos, 6-13
hiperpotasemia, 6-7, 9-13, 14f, 15f
hipopotasemia, 7-8c, 7-9, 10-11f
tratamiento, hepatopatía alcohólica, 828
Potomanía por cerveza, 2
Pott, enfermedad, 484
Prader-Willi, síndrome, 901
Pramipexol
enfermedad de Parkinson, 980c
síndrome de piernas inquietas, 242
Pramlintida, diabetes mellitus, 906, 909c
Prasugrel, UA/NSTEMI, 670, 671
Pravastatina, dislipidemia, 938c
Prazicuantel
equinococosis, 609
esquistosomiosis, 606
fasciola pulmonar, 606
teniasis solium y cisticercosis, 607
Prazosina, trastornos vasoespásticos, 698
Precauciones habituales, 357
Prednisolona
hepatitis autoinmunitaria, 825
hepatopatía alcohólica, 828
Prednisona
ALL, 300
carcinoma gástrico, 324

distrofia muscular, 1054
enfermedad intestinal inflamatoria, 792
esclerosis múltiple, 1018
exacerbación de EPOC, 722
hepatitis autoinmunitaria, 825
hepatopatía alcohólica, 828
hipercalcemia, 927c
hipopituitarismo, 883c
hirsutismo, 921
infecciones por *Pneumocystis*, 584c
inmunodepresión después del trasplante renal, 758
leucemia/linfoma de Burkitt, 301
linfoma, 299
miastenia grave, 1053
mieloma múltiple, 301
miopatía inflamatoria, 1059
neumopatía intersticial, 737
neuritis óptica, 231
parálisis de Bell, 997
pericarditis, 645
policondritis recurrente, 868
polimialgia reumática, 869
sarcoidosis, 872
tirotoxicosis, 891
vasculitis, 854
Preexcitación, síndrome. *Véase* Wolff-Parkinson-White, síndrome (WPW)
Pregabalina
dosis y efectos secundarios, 39c
esclerosis múltiple, 1019
fibromialgia, 868
polineuropatía, 1045c
trastorno de ansiedad generalizada, 1068
Prehipertensión, 1093
Preleucemia, 289
Presión
arteria pulmonar (PAP), 707
intraarterial, monitoreo, 34
intracraneal (ICP)
aumento, 93-96
manifestaciones clínicas, 93-94
tratamiento, 94-95, 95c
vigilancia, 95, 95c, 96f
perfusión cerebral (CPP), 93
positiva al final de la espiración (PEEP), 72, 76
positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), 746
sistólica del ventrículo derecho (RVSP), 622-623
Prevotella, infecciones, 474
Prilocaína, polineuropatía, 1045c
Primaquina
infecciones por *Pneumocystis*, 584c
paludismo, 587
Primidona
convulsiones, 965c, 967c
mioclono, 238
temblores, 236
Prinzmetal, angina variante, 676
PRL. *Véase* Prolactina (PRL)
Probenecid, gota, 865
Procainamida
arritmias, 683c
fibrilación ventricular, 59f
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 686
taquiarritmias, 681c
Proclorperazina
migraña, 218c
náusea y vómito, 160
Proctitis
etiología, 403
manifestaciones clínicas, 403
tratamiento, 405
Proctocolitis, 403, 405
Prolactina (PRL)
deficiencia, 882
hipersecreción, 879-880
producción, 877, 878f
Prolactinoma, 879-880
Prolapso de la válvula mitral, 634, 636
Prometazina, vértigo, 228c
Propafenona, arritmias, 683c
Propilenglicol, intoxicación, 17, 18c, 19
Propiltiouracilo (PTU), tirotoxicosis, 890-891
Propionibacterium acnés, infecciones, 474
Propofol
aumento de la presión intracraneal, 95c
delirio, 52c
estado epiléptico, 102f
Propoxifeno, abuso, 1084
Propranolol
disección de la aorta, 696c
hemorragia varicosa, 178

Propranolol (*cont.*)
hipertensión, 652c
prevención de la migraña, 220c
temblores, 236
tirotoxicosis, 890
varices esofágicas, 832
Próstata
biopsia, ecografía transrectal, 343, 344f
resección transuretral, 342
Prostatectomía retropúbica radical, 343
Prostatitis, 776-777, 778
Protamina, revertir anticoagulación, 281
Proteasa, inhibidores, infección por VIH, 559, 563c
Proteína
C reactiva (CRP), 1094
eliminación, nefropatía, 754
Proteínas
desnutrición, 42
necesidades, 41
Proteinosis pulmonar alveolar (PAP), 738
Proteinuria, 199-201, 766-767
Protésis, infecciones relacionadas
articulaciones, 420
estafilococos coagulasa-negativa, 429
S. aureus, 428
tratamiento, 430
Proteus, infecciones, 456-457
Protozoarios, infecciones, 586-598
babesiosis, 592
leishmaniosis, 593-594
meningitis crónica, 1035-1036c
paludismo. *Véase* Paludismo
toxoplasmosis, 596-598
tripanosomosis, 594-596
Protriptilina, narcolepsia, 244
Protrombina, tiempo, 184c
Providencia, infecciones, 457
Prueba
glucocólica en aliento, 170
identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT), 1082c
latencia múltiple del sueño (MSLT), 243, 244c
transpiración termorreguladora (TST), 990-991
Prurito
anal, 798
del nadador, 417, 605
PSA. *Véase* Antígeno, prostático específico (PSA)
Pseudoconvulsiones, 957
Pseudoefedrina
rinitis alérgica, 838
síncope, 225
Pseudogota, 865-866
Pseudohiponatremia, 2
Pseudomonas aeruginosa, infecciones
epidemiología, 458
manifestaciones clínicas, 458-459
microbiología, 458
osteomielitis, 421c, 459
tratamiento, 459-461, 460-461c
Pseudomelena, 174
Pseudoobstrucción intestinal, 797
Pseudoquiste pancreático, 807
Pseudotumor cerebral, 231
Pseudotrombocitopenia, 279
Psevelamer, hiperfosfatemia, 929
Psicóticos, trastornos, 1066-1067
Psiquiátricos, trastornos, 1063-1070
comparados con síncope, 225
depresión. *Véase* Depresión
esquizofrenia, 1066-1067
fatiga, 133c
mujeres, 1106
náusea y vómito, 159c
pérdida de peso, 136c
trastorno bipolar, 1065-1066
trastornos
alimenticios, 1079-1080
ansiedad, 1067-1070
personalidad, 1070
sueño, 242
Psitacosis, 515-516
Psoralenos, policitemia vera, 292
Psoriasis, 256f, 258-259
PUD. *Véase* Úlcera péptica, enfermedad (PUD)
Pulgar, músculos e innervaciones, 950c
Pulmón, trasplante
EPOC, 721
infecciones posteriores, 369
neumopatía intersticial, 737

Pulmón del granjero, 717
Pulmonar, rehabilitación, 737
Pulso
alternante, 613, 614f
carotídeo, 613, 614f
hipercinético (saltón), 613, 614f
paradójico, 613
Punción lumbar
cefalea, 221
infecciones meningocócicas, 445
técnica, 28-30, 29f
Puntos reflexógenos, 995
Purina, metabolismo, deficiencia, 840
Púrpura, 264
Púrpura trombocitopénica
idiopática (ITP), 278
trombótica (TTP)
manifestaciones clínicas, 279
tratamiento, 47, 280
Pústula, 257c
PUVA, psoriasis, 259
PVR (resistencia pulmonar vascular), 707

Q
Quelación, tratamiento
enfermedad de Wilson, 946
hemocromatosis, 944
Quemaduras, paciente, neutrofilia, 274
Queratoconjuntivitis seca (KCS), 849
Queratolíticos, verrugas, 262
Queratosis
actínica, 256f
pilosa, 256f
seborreica, 256f
Quetiapina
dosis y efectos secundarios, 1077c
esquizofrenia, 1067
Quiasma óptico, compresión, 230f
Quimioterapia para cáncer
leucopenia, 276
náusea y vómito, 160
Quinidina
arritmias, 683c
paludismo, 587, 589c
Quinina
babesiosis, 592
paludismo, 588-589c
Quinolonas. *Véase* Fluoroquinolonas
Quinta enfermedad (eritema infeccioso), 542
Quinupristina-dalfopristina, infecciones
enterocócicas, 440
estafilocócicas, 430, 431c
Quiste epidérmico de inclusión, 256f
Quistes ováricos, 338

R
Rabdomiólisis, 202
Rabia, 546-548
diagnóstico, 547-548
epidemiología, 546
manifestaciones clínicas, 547
microbiología, 546
patogenia, 546-547
profilaxia
después de la exposición, 115, 118, 548, 549f
previa a la exposición, 548
tratamiento, 548
Radiculopatía
cervical, 212, 213-214, 213c
lumbosacra, 208c
subaguda, 212
Radiocirugía con bisturí de rayos γ, 996
Radiografía
abdominal, 23, 804
con bario, hemorragia del GI, 175
Radiografía torácica (CXR)
cardiopatía congénita, 628-630
corazón pulmonar, 692
edema pulmonar, 144
embolia pulmonar, 731
enfermedad
aórtica, 694
respiratoria, 709
estenosis mitral, 632
hemoptisis, 149, 149f
hipertensión pulmonar, 700
indicaciones, 23
insuficiencia cardiaca, 687
miocardiopatía, 641c
neumonía, 724
neumopatía intersticial, 736
normal, 24f
pericarditis, 645
síndrome de vena cava superior, 110

Radiografía torácica (CXR) (*cont.*)
tamponamiento cardiaco, 647
utilidad, 23
Radionúclidos, gammagrafía, enfermedad hepatobiliar, 186
Radioterapia
cáncer
anal, 330
cabeza y cuello, 309
cervical, 341
colorrectal, 328
endometrial, 340
mama, 320, 321
próstata, 343
pulmonar, 315
testicular, 336
vesical, 334
carcinoma
esofágico, 322
suprarrenal, 896
enfermedad de Hodgkin, 304
leucopenia, 276
mieloma múltiple, 302
tumor cerebral, 1008
tumores del sistema nervioso, complicaciones, 1012
Raloxifeno
osteoporosis, 934
prevención de cáncer de mama, 1100
Raltegravir, infección por VIH, 559
Ramiprilo
hipertensión, 653c
insuficiencia cardiaca, 690c
Ramsay Hunt, síndrome, 997
Ramucirumab, carcinoma gástrico, 323
Ranitidina
erradicación de *H. pylori*, 787c
indigestión, 161
urticaria/angioedema, 837
Ranolazina, angina estable crónica, 675
Rasagilina, enfermedad de Parkinson, 980c
Rasburicasa, síndrome de lisis tumoral, 113
Raynaud
enfermedad, 698c
fenómeno, 698, 698c
Reacción leucoeritroblástica, 275
Reacciones hemolíticas, 46, 47c
Reanimación
cardiovascular básica (BLS), 57-58, 58f, 59f, 60f
cardipulmonar, 57-60, 58f
Recaídas, prevención, 1084
Recombinasa, genes activadores, deficiencia, 840
REE (gasto energético en reposo), 40
Reflejo
axónico pseudomotor, prueba cuantitativa (QSART), 990-991
plantar, 951
Reflejos, pruebas, 951
Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD), 160-161
fisiopatología, 160
historia natural, 161
tos, 147
trastornos del sueño, 242
tratamiento, 161
valoración, 161
Rehidratación
diarrea, 170
oral, solución (ORS), cólera, 387
Renal
daño agudo (AKI), 771-772
trasplante, 756-759
complicaciones, 758-759
contraindicaciones, 757c
después del tratamiento inmunodepresor, 758
epidemiología, 756-757
factores que influyen la supervivencia del injerto, 757-758, 757c
infecciones posteriores, 368, 758-759, 759c
rechazo, 758
seguimiento de glomeruloesclerosis focal, 765
Repaglinida, diabetes mellitus, 909c
Reproducción asistida, tecnología, 924
Resección transuretral de próstata (TURP), 342
Resfriado común, 247, 533, 534c, 535
Resistencia
pulmonar vascular (PVR), 707
vascular sistémica (SVR), 663

Respiración
apoyo de presión (PSV), 74, 75c
asistida
controlada, 74
modalidad controlada (ACMV), 75c
espontánea, prueba, 33-34
mandatoria asistida, 75c
mecánica. *Véase* Ventilatorio, apoyo
obligatoria intermitente sincronizada (SIMV), 74, 75c
rápida superficial, índice (RSBI), 34
Respiratoria
actividad, 708
insuficiencia, 73-76, 75c
Respiratorio agudo grave, síndrome (SARS), 535
Respuesta motora, fluctuaciones, 978
Reteplasa, trastornos trombóticos, 282
Reticulocitos, 265
índice (RI), 194
Retina, desprendimiento, 231
Retinitis
citomegalovirus, 527
pigmentosa, 230f
Retinoide, psoriasis, 259
Retinopatía, paraneoplásica, 352c, 353c, 355
Retroviral agudo, síndrome, 555, 557, 558c
Reubicación mandibular, férulas, 746
Revascularización vascular, angina pectoral, 675-676, 676c
Reye, síndrome, 531
Rhizomucor, infecciones. *Véase* Mucormicosis
Rhizopus oryzae. *Véase* Mucormicosis
Rhodococcus, infecciones, 443
RI (índice de reticulocitos), 194
Ribavirina
crup, 537
encefalitis viral, 1029
fiebre hemorrágica viral con síndrome renal, 552
fiebres hemorrágicas virales, 552
hepatitis C crónica, 817, 822-824c
infecciones por
adenovirus, 537
RSV humano, 536
Richter, síndrome, 296
Rickettsia africae, infecciones, 501c, 505
Rickettsia conorii, infecciones, 501c, 504-505
Rickettsiosis, 500-510, 501-503c
ehrlichiosis y anaplasmosis, 502c, 508-509
exantemática, 501c, 505
fiebre exantemática
de las Montañas Rocosas, 500, 501c, 504
transmitida por garrapatas, 501c, 504-505
fiebre Q, 503c, 509-510
rickettsiosis exantemática, 501c, 505
tifus
epidémico, 502c, 506-507
murino endémico, 502c, 505-506
Rifabutina
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 494
tuberculosis, 486
Rifampina
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 508
artritis infecciosa, 420
brucelosis, 464
cirrosis biliar primaria, 829
difteria, 442
endocarditis infecciosa, 380
fiebre Q, 510
infecciones
enterocócicas, 440
estafilocócicas, 430
neumocócicas, 424
infecciones por
Bartonella, 467c
Corynebacterium, 443
Legionella, 513
lepra, 492
osteomielitis, 421c
profilaxia meningocócica, 446, 1025
tuberculosis, 486, 487-488c
Rifapentina, tuberculosis, 486, 487-488c, 490c
Rifaximina
encefalopatía hepática, 833
infecciones por *C. difficile*, 398
síndrome de colon irritable, 795
Rilpivirina, infección por VIH, 559
Riluzol, ALS, 987
Rimantadina, gripe, 532, 532c
Rinitis alérgica, 837-838

Rinofima, 263
Rinosinusitis. *Véase* Sinusitis
Rinovirus, infecciones, 533, 534c
Riñón, enfermedad. *Véase* Nefropatía
Risedronato, osteoporosis, 934
Risperidona
  delirio, 52c
  dosis y efectos secundarios, 1077c
  esquizofrenia, 1067
Ritmo
  circadiano
    del sueño, trastornos, 245
    trastornos, 241
  idioventricular acelerado (AIVR), 663, 682c
  sinusal, 618
Ritonavir, infección por VIH, 563c
Rituximab
  artritis reumatoide, 847
  carcinoma gástrico, 324
  CLL, 297
  enfermedad linfoproliferativa posterior a un trasplante, 529
  esclerosis múltiple, 1019
  glomerulonefritis, 765
    relacionada con ANCA, 762
  hemólisis autoinmunitaria, 274
  linfoma, 299
  miopatía inflamatoria, 1059
  púrpura trombocitopénica idiopática, 280
  vasculitis, 854
Rivaroxaban
  fibrilación auricular, 686
  trastornos trombóticos, 282
Rivastigmina, enfermedad de Alzheimer, 973
Rizatriptán, migraña, 217c, 219c
Roedores, mordeduras, 117c, 118
Roflumilast, profilaxia para la exacerbación de EPOC, 721
Romaña, signo, 594
Romberg, maniobra, 951
Ropinirol
  enfermedad de Parkinson, 980c
  síndrome de piernas inquietas, 242
Rosacea. *Véase* Acné, rosácea
Rosiglitazona, diabetes mellitus, 909c
Rosuvastatina, dislipidemia, 938c
Rotavirus, infecciones, 390
Rotigotina, enfermedad de Parkinson, 980c
Rubeola, 539-540
Rubeola (sarampión), 538-539
Rueda dentada, 976
Rufinamida, convulsiones, 965c, 967c
Ruidos cardiacos, 614-615, 615f, 617c
Rumia, 158
RVSP (presión sistólica del ventrículo derecho), 622-623

S

S. aureus resistente a meticilina (MRSA), infecciones
    cutáneas y tejido suave, 428
    endocarditis, 377c
    epidemiología, 426
    osteomielitis, 421c
    tratamiento, 68c, 430
SAAG (gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis), 187, 188f
Saccharomyces boulardii, tratamiento, infecciones por *C. difficile*, 398
Saco
  endodérmico, tumor, 336
  ileal, anastomosis anal, 794
Sal cerebral, pérdida, 92
Sales biliares, deficiencia, 173c
Salicilatos
  osteoartritis, 862
  trastornos ácido-básicos, 16, 18c, 22
  verrugas, 262
Salmeterol, asma, 713
Salmonelosis, 392-394
  fiebre tifoidea, 393-394
  no tifoidea, 394-395
Salpingitis, 402
Salpingooforectomía, 1100
Samario, 153, 345
Sangre
  entera, transfusión, 46
  oculta en heces, prueba, 328, 330, 1095, 1097c
Sanguijuelas
  infecciones (enterobiasis), 602-603
  infestación, 611
  terapéuticas, 611

Sarampión (rubeola), 538-539
Sarcoidosis, 870-872, 872f, 1038c
Sarcoma, síndromes paraneoplásicos, 349c
Sarcoptes scabiei, infestaciones. *Véase* Escabiosis
SARS (síndrome respiratorio agudo grave), 535
Saxagliptina, diabetes mellitus, 908c
Scedosporiosis, 582
Schilling, prueba, 170
Schwannoma, 1010
Schwannomas vestibulares, 227
Secretina, prueba de estimulación, 807
Selección, sesgo, 1095
Selegilina
  dosis y efectos secundarios, 1073c
  enfermedad de Parkinson, 980c
Semen, análisis, 915
Semiluna, signo, 869
Seminoma, 336, 337f
Sengstaken-Blakemore, sonda, varices esofágicas, 832
Seno
  cavernoso, 1001f
    síndrome, 1001-1002
  enfermo, síndrome (SSS), 677
  venoso, 627
Sensibilidad, exploración, 951
Septicemia
  listeria, 446-447
  meningocócica, 444
Septicemia/estado de choque séptico, 65-68
  complicaciones, 66
  datos de laboratorio, 67
  definición, 65
  epidemiología, 65-66
  estreptocócicos, 438
  estudio, 62
  etiología, 65
  fisiopatología, 66
  manifestaciones clínicas, 62, 65, 66
  paciente con enfermedad crítica, 35
  prevención, 67
  pronóstico, 67
  S. aureus, 427
  severos, 65
  tratamiento, 67
Serpientes, mordeduras
  epidemiología, 118-119
  manifestaciones clínicas, 119
  pronóstico, 119
  tratamiento, 117c, 119-120
Serratia, infecciones, 457
Sertralina, dosis y efectos secundarios, 1072c
Shigelosis, 395-396, 403
SIADH. *Véase* Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
sida, 554. *Véase también* VIH, infección
Sífilis
  congénita, 410
  diagnóstico, 410
  embarazo, 411c
  endémica, 497
  fases, 409-410
  manifestaciones clínicas, 403, 404c, 409-410
  meníngea, 410
  meningitis, 1033c
  meningovascular, 410
  microbiología y epidemiología, 409
  parenquimatosa, 410
  patogenia, 409
  terciaria, 1007
  tratamiento, 410-412, 411c
Sigmoidoscopia
  detección del cáncer colorrectal, 330, 1097c
  diarrea, 170
  hemorragia GI, 175
  pólipos colónicos, 327
Signo del charco, 187
Signos pupilares, coma, 81
Sildenafilo
  acalasia, 164
  disfunción eréctil, 916
  esclerosis sistémica, 848
  hipertensión pulmonar, 702
Silicosis, 716-717
Simpatectomía, digital, esclerosis sistémica, 848
Simpaticomiméticos, rinitis alérgica, 838
SIMV (respiración obligatoria intermitente sincronizada), 74
Simvastatina, dislipidemia, 938c

Sincinesia, 996
Sincitial respiratorio humano, virus, infecciones, 534c, 535-536
Síncope, 222-225
  cardiaco, 224c
  diagnóstico diferencial, 225
  estudio del paciente, 222, 223f
  etiología, 222-224, 223-224c
  hipotensión ortostática, 224, 224c
  mediado por factores neurales, 222, 223c
  tratamiento, 225
  vasodepresor, 222
  vasovagal, 222, 223c
Síndrome
  estafilocócico de piel escaldada, 428
  fatiga crónica, 134-135, 134c, 1064
  inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS), 1031
  neuroléptico maligno, 1074
  ovario poliquístico (PCOS), 918, 920
  piernas inquietas, 242
  premenstrual (PMS), 919
  respiratorio de Medio Oriente por coronavirus (MERS-CoV), 535
  seno enfermo, 677
  X. *Véase* Metabólico, síndrome
Síndrome coronario agudo (ACS), 668, 668f. *Véase también* Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI); Angina inestable/infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI)
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
  etiología, 885, 885c
  hiponatremia, 4
  manifestaciones clínicas, 885
  paraneoplásica, 112, 351, 349c
  tratamiento, 116, 351, 886
Sinusitis, 247-249
  aguda, 247-248, 249c
  aspergilosis, 572
  bacteriana, 248
  crónica, 248-249
  Klebsiella, 456
  M. catarrhalis, 451
  micótica, 249
  neumocócica, 424
  tratamiento, 248
  viral, 248
Sipuleucel-T, cáncer de próstata, 345
Siringomielia, 1006
Sirolimús, inmunodepresión después del trasplante renal, 758
Sistema inmunitario
  adaptativo, deficiencias, 841c
  innato, deficiencias, 841c
Sistema nervioso, tumores, 1008-1012
    Estudio del paciente, 1008
    imágenes, 1009f, 1011f
    intracraneales primarios, 1009-1010
    metástasis de otras localizaciones, 1010-1012, 1011c
    tratamiento, 1008f, 1012
Sistema nervioso autónomo
  anatomía, 989f
  disfunción, paraneoplásica, 354
  funciones, 988, 990c
  pruebas, 990-991
  trastornos, 988-995
    clasificación, 992-993c
    estudio, 988, 990-991
    inducidos por fármacos, 988
    manifestaciones clínicas, 991
    tratamiento, 994-995, 994c
Sistema nervioso central (SNC), infecciones
    absceso cerebral, 1020, 1029-1030
    criptococosis, 573
    encefalitis. *Véase* Encefalitis
    estudio, 1020, 1021-1022f
    leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1030-1031
    meningitis. *Véase* Meningitis
    P. aeruginosa, 459, 460c
    pacientes con cáncer, 364
    toxoplasmosis, 597
Sistema simpático, 989f, 990c
Sitagliptina, diabetes mellitus, 908c
Sitosterolemia, 937c
Sjögren, síndrome, 848-849
SK. *Véase* Estreptocinasa (SK)
SLE. *Véase* Lupus eritematoso sistémico (SLE)

Sodio
restricción
aldosteronismo, 898
ascitis, 188
corazón pulmonar, 693
edema, 151-152
hipertensión, 651
insuficiencia cardiaca, 688, 689c
miocardiopatía restrictiva, 642
vértigo, 228c, 229
trastornos, 1-6
hipernatremia, 5-6, 6c
hiponatremia, 1-5, 3f
Solución salina, tratamiento
estado hiperosmolar hiperglucémico, 105
hipercalcemia, 112, 351, 927c
hiponatremia, 351
SIADH, 112
síndrome de lisis tumoral, 113
Somático sintomático, trastorno, 1069-1070
Somatostatina, tratamiento
acromegalia, 881
varices esofágicas, 832
Somatostatinoma, 332c, 333
Somatotropina, hipopituitarismo, 883c
Somnolencia diurna excesiva, 241, 243-245, 244c
Soplos cardiacos, 615-617, 616t, 617c
Sorafenib
cáncer renal, 335
carcinoma hepatocelular, 331
Sorbitol
intoxicación paralítica por moluscos, 122
síndrome de colon irritable, 796c
Sordera verbal pura, 239c
Sotalol, arritmias, 684c
Soya, productos, 922
SPECT (tomografía computarizada con emisión de fotón único), 26
Spirillum minor, infecciones, 118
SPMS (esclerosis múltiple secundaria progresiva), 1013
Staphylococcus aureus, infecciones, 426-428
bacteriemia y septicemia, 427
diagnóstico, 426
endocarditis, 372, 427-428, 430
enfermedad invasiva, 426
enfermedad mediada por toxina, 426, 428, 429c, 430
epidemiología, 426
impétigo, 261
intoxicación por alimentos, 387
musculoesqueléticas, 427
osteomielitis, 430
patogenia, 426
piel y partes blandas, 426-427, 430, 433c
prevención, 428
relacionadas con dispositivos protésicos, 428
resistente a meticilina. *Véase S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), infecciones
respiratorias, 427
tratamiento, 430, 431-433c
urinarias, 428
Stauffer, síndrome, 335
STEC/EHEC (*E. coli* enterohemorrágica/productora de toxina shiga), 395-396, 455
STEMI. *Véase* Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI)
Stenotrophomonas maltophilia, infecciones, 461-462, 461c
Stevens-Johnson, síndrome, 263
STI. *Véase* Transmisión sexual, infecciones (STI)
Streptobacillus moniliformis, infecciones, 118
Streptococcus pneumonia, infecciones. *Véase* Neumocócicas, infecciones
Subsalicilato de bismuto, erradicación de *H. pylori*, 787c
Sucralfato
gastropatías erosivas, 788
úlcera péptica, 787
Sueño
higiene, 241, 243c
parálisis, 243, 244, 244c
trastornos
estudio del paciente, 241-242
fatiga, 133c
insomnio, 241-242, 243c
mujeres, 1106
ritmo circadiano, 245
Sueño-vigilia, síndrome de fase avanzada, 245

Suicidio, 1064, 1066, 1088-1090c
Sulfadiazina, toxoplasmosis, 598
Sulfadoxina-pirimetamina, paludismo, 588c
Sulfasalazina
artritis
enteropática, 867
psoriásica, 859
reactiva, 860
reumatoide, 846
enfermedad intestinal inflamatoria, 792
Sulfato de magnesio
fibrilación ventricular, 59f
tétanos, 470
Sulfhemoglobinemia, 145
Sulfinpirazona, gota, 865
Sulfonamidas, nocardiosis, 479
Sulfonilureas, diabetes mellitus, 906, 908c
Sulfuro de selenio, dermatitis seborreica, 260
Sulindac
pólipos colónicos, 327
prevención de cáncer de colon, 1100
Sumatriptán, migraña, 217c, 219c
Sunitinib
cáncer renal, 335
tumores de células de los islotes, 333
Suprarrenalectomía, cáncer de próstata, 343
Sustancia blanca, enfermedad difusa, 974, 975f
Sustancias químicas tóxicas, 717-718
Sustancias, abuso
mujeres, 1106
narcóticos. *Véase* Narcóticos, abuso
trastornos de uso del alcohol. *Véase* Alcoholismo
Sustitución continua de la función renal, tratamiento, 751
SVR (resistencia vascular sistémica), 663
Sweet, síndrome, 362

T
T_3 (triyodotironina), 886
T_4 (tiroxina), 883c, 886
Tabaquismo
cáncer
pancreático, 331
pulmonar, 310
vesical, 333
EPOC, 719
mujeres, 1106
prevención, 1103-1104
riesgos relativos para fumadores recurrentes, 1102c
tos, 147
Tabaquismo, interrupción, 1087, 1102-1103
arteriosclerosis periférica, 697
EPOC, 720
estudio del paciente, 1102
guía de prácticas clínicas, 1103c
métodos, 1102-1103
neumopatía intersticial, 737
osteoporosis, 934
prevención
cáncer de cabeza y cuello, 310
cáncer pulmonar, 315
cardiopatía, 1092
enfermedades, 1088-1090c
infarto del miocardio, 671
trastornos vasoespásticos, 698
Tabes dorsal, 410, 1007
TAC (crisis aplásica transitoria), 542
Tacrina, 973
Tacrolimús
inmunodepresión después de trasplante renal, 758
miastenia grave, 1053
miopatía inflamatoria, 1059
Tadalafilo
disfunción eréctil, 916
hipertensión pulmonar, 702
Takayasu
arteritis, 851
enfermedad, 696
Talasemia, 269, 271c, 273
Talidomida
lepra, 492
mieloma múltiple, 302
Talla, peso ideal, 42c
Tamoxifeno
cáncer de mama, 320, 321
cáncer endometrial, 340
melanoma, 307
prevención de cáncer de mama, 1100
Tamponamiento cardiaco, 645, 647
Taquiarritmias, 679-686
características clínicas y ECG, 680-682c
tratamiento, 685-686

Taquicardia, 677
auricular, 680c, 681c
nodal AV reentrada, 680c
ortostática postural, síndrome (POTS), 991
sinusal, 663, 680c
supraventricular (SVT), 682c, 685f
ventricular (VT)
características clínicas y de ECG, 681c
comparada con taquicardia supraventricular, 685f
STEMI, 662
Tasa de filtración glomerular, 197, 198c, 752, 753
TAVI (implantación de una válvula aórtica transcatéter), estenosis aórtica, 636
Taxanos, cáncer de próstata, 343
Tazaroteno, psoriasis, 259
TB. *Véase* Tuberculosis (TB)
TCA. *Véase* Antidepresivos, tricíclicos (TCA)
Técnicas de aislamiento, 357
Tedizolida, infecciones estafilocócicas, 432c, 433c
Tejido conjuntivo, enfermedad, 843-844
artritis reumatoide. *Véase* Artritis reumatoide (RA)
esclerosis sistémica, 847-848
lupus eritematoso sistémico. *Véase* Lupus eritematoso sistémico (SLE)
mixta, 848
neumopatía intersticial, 738
síndrome antifosfolípidos, 849-850
síndrome de Sjögren, 848-849
Telangiectasia, 257c
capilar, 84c
Telangiectasias del tubo digestivo, 178
Telavancina, infecciones estafilocócicas, 430
Telbivudina, hepatitis B crónica, 817, 818-819c
Temazepam
farmacología, 1075c
insomnio, 242
Temblor, 236-238
esencial, 236, 237c
intencional, 236
Parkinson, 236, 237c
postural, 236
Temozolomida, melanoma, 307
Temperatura corporal, 127
Temsirolimús, cáncer renal, 335
Tendinitis, 869-870
Tenecteplasa, trastornos trombóticos, 282
Teneligliptina, diabetes mellitus, 908c
Tenia, infecciones, 606-610
Teniasis
asiática, 606-607
saginata, 606-607
solium, 607
Tenofovir
hepatitis B crónica, 817, 818-819c
infección por VIH, 561c
Tenosinovitis, 864
Teofilina
asma, 713
EPOC, 720
Teratoma, 336
Terazosina, hiperplasia prostáticas, 342
Terbinafina
farmacología, 570
infecciones por dermatofitos, 262
Teriflunomida, esclerosis múltiple, 1018
Teriparatida, osteoporosis, 934
Termoterapia transuretral de microondas (TUMT), 342
Testosterona
deficiencia. *Véase* Andrógenos, deficiencia
tratamiento
deficiencia de andrógenos, 914-915
hipopituitarismo, 883c
Tétanos, 469-471
Tétanos-difteria, vacuna, 369c
Tetraciclinas
acné, 263
actinomicosis, 481
brucelosis, 464
donovanosis, 413
ehrlichiosis monocitotrópica humana, 508
erradicación de *H. pylori*, 787c
fiebre recurrente, 499
infecciones por
C. pneumoniae, 513
C. psittaci, 516
Legionella, 513
M. pneumoniae, 511

Tetraciclinas (*cont.*)
paludismo, 588c
pseudoobstrucción intestinal, 797
Tetracloruro de carbono, intoxicación, 815
Tetralogía de Fallot, 631
TIA (isquemia cerebral transitoria), 82, 85f
Tiagabina
convulsiones, 965c, 967c
trastorno de ansiedad generalizada, 1068
Tiamina
deficiencia, 45c
tratamiento, abstinencia alcohólica, 1083
Tiazidas
hipertensión, 651, 652c
insuficiencia cardiaca, 688
nefrolitiasis, 781c
Tiazolidinediona, diabetes mellitus, 906
Tic doloroso. *Véase* Neuralgia, trigémino
Ticagrelor, UA/NSTEMI, 670, 671
Ticlopidina, trastornos trombóticos, 283
Tics, 238
Tienopiridinas, trastornos trombóticos, 283
Tiflitis, pacientes con cáncer, 364
Tifus
epidémico (transmitido por piojos), 506-507
garrapata de Kenya, 504
murino endémico, 505-506
murino (transmitido por pulgas), 505-506
TIGAR-O, clasificación, enfermedad pancreática, 808c
Tigeciclina, infecciones
enterocócicas, 440
estafilocócicas, 430
por *C. difficile*, 398
por *Klebsiella*, 456
por micobacterias no tuberculosas, 494
Timectomía, miastenia grave, 1053
TIMI, calificación de riesgo, 670f
Timo, miastenia grave, 1050
Timoma, 353c
Tinidazol
amebosis, 397
giardiasis, 391
tricomonosis, 401
Tinitus, 227
Tiña
cabeza, 261
cuerpo, 261
pie, 256f, 261
ungueal, 261
Tiocinato, toxicidad, 690-691
Tioridazina
delirio, 52c
dosis y efectos secundarios, 1076c
Tiotixeno, 1076c
TIPS (derivación portosistémica intrahepática transyugular), 188, 832
Tirofibán
trastornos trombóticos, 283
UA/NSTEMI, 670
Tiroidea
enfermedad, 886-895
adenoma tóxico, 893
bocio
multinodular tóxico, 893
no tóxico, 892-893
hipotiroidismo. *Véase* Hipotiroidismo
neoplasias, 893-895, 894f
síndrome eutiroideo enfermo, 892
síndromes paraneoplásicos, 349c
tirotoxicosis. *Véase* Tirotoxicosis
función, 889
Tiroidectomía
bocio multinodular tóxico, 893
neoplasias tiroideas, 894-895
tirotoxicosis, 891
Tiroiditis, 889, 891, 891f
Tiropanoato de sodio, tirotoxicosis inducida por amiodarona, 892
Tirotoxicosis
diagnóstico, 889, 890f
etiología, 886, 889
inducida por amiodarona, 892
manifestaciones clínicas, 889
tratamiento, 890-891
Tiroxina (T_4), 883c, 886
Tizanidina, esclerosis múltiple, 1019
TMP-SMX. *Véase* Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)
TNM, estadificación
cáncer pulmonar, 311, 312-313c
carcinoma gástrico, 324c

Tobramicina
infecciones por *P. aeruginosa*, 460-461c
neumonía
extrahospitalaria, 725c
hospitalaria, 727c
septicemia/choque séptico, 68c
Tocilizumab, artritis reumatoide, 847
Tofacitinib, artritis reumatoide, 847
Tofos extraarticulares, 863
Tolcapona, enfermedad de Parkinson, 980c
Tolnaftato, infecciones por dermatofito, 262
Tolosa-Hunt, síndrome, 1002
Tolvaptano, SIADH, 112, 886
Tomografía computarizada (CT)
apoplejía, 85, 87
aumento de la presión intracraneal, 95
cardiopatía, 625-626, 626c
coma, 81
detección de cáncer pulmonar, 1098c
emisión de fotón único (SPECT), 26
emisión de positrones (PET), 26
enfermedad
hepatobiliar, 185
respiratoria, 709
hemorragia subaracnoidea, 91
hepatobiliar, 800c
indicaciones, 25
pancreatitis, 805
utilidad, 25
Topiramato
convulsiones, 966c, 967c
prevención de migraña, 220c
Toracocentesis, 27-28, 28f, 710-711
Tormenta tiroidea (crisis tirotóxica), 889, 891
Torsade de pointes, 682c
Torsemida
edema, 153c
insuficiencia cardiaca, 688, 690c
Tortícolis, 237
Tos ferina
diagnóstico, 450
epidemiología, 450
manifestaciones clínicas, 450
microbiología, 449-450
prevención, 451
tratamiento, 451
vacuna, 451
Tos, 147-148
Tourette, síndrome, 238
Toxina
botulínica
acalasia, 164
distonía, 237
espasmo hemifacial o blefaroespasmo, 998
fisuras anales, 798
diftérica, 441
Toxocara canis, infecciones, 600
Toxoplasmosis, 596-598
congénita, 597
diagnóstico, 597-598
embarazo, 597
manifestaciones clínicas, 597
meningitis, 1035c
microbiología y epidemiología, 596-597
patogenia, 597
prevención, 598
tratamiento, 598
tPA. *Véase* Activador hístico del plasminógeno (tPA)
TR (insuficiencia tricuspídea), 638-639
Tracoma, 408, 514-515
Tramadol
abuso, 1084
dolor, 39c
osteoartritis, 862
polineuropatía, 1045c
Trametinib, melanoma, 307
Trandolaprilo, insuficiencia cardiaca, 690c
Tranilcipromina, 1073c
Transcriptasa, inhibidores no nucleósidos, infección por VIH, 559, 561-563c
Transfusión
autóloga, 46
con intercambio, 46
plaquetaria, 47
tratamiento, 46-47
autóloga, 46
complicaciones, 46, 47c
componentes plasmáticos, 47
eritrocitos, 46
plaquetaria, 47
sangre entera, 46

Transmisión sexual, infecciones (STI), 399
cervicitis mucopurulenta, 401-402
chancroide, 404c, 413
donovanosis, 404c, 413
enfermedad pélvica inflamatoria, 402-403
epididimitis, 400
Transmisión sexual, infecciones (STI) (*cont.*)
gonorrea. *Véase* Gonorrea
herpes genital. *Véase* Herpes genital
infecciones
micoplásmicas, 399-400, 401-402, 408-409
por clamidia. *Véase* Clamidia, infecciones
por HPV, 413-414
linfogranuloma venéreo, 404c, 408
proctitis, proctocolitis, enterocolitis, y enteritis, 403
sífilis. *Véase* Sífilis
uretritis
mujeres, 400
varones, 399-400
Traqueobronquitis, 141
Trasplante hepático
amiloidosis, 875
ascitis, 188
cirrosis biliar primaria, 829
colangitis esclerosante primaria, 803
complicaciones, 830
contraindicaciones, 830c
encefalopatía hepática, 833
enfermedad de Wilson, 946
hepatitis
B crónica, 820-821c
fulminante, 816
por sustancias tóxicas y fármacos, 815
hepatopatía alcohólica, 828
indicaciones, 829c
infecciones posteriores, 369
inmunodepresores, 830
selección del donador, 830
Trasplantes, receptores
infecciones, 366-369, 367c, 526-527, 758-759, 759c
transfusión, 46
vacunación, 369-370c
Trastorno de estrés postraumático, 1068-1069
Trastuzumab, cáncer de mama, 320, 321
Tratamiento de sustitución continua de la función renal (CRRT), 751
Traumatismo craneoencefálico
aumento de la presión intracraneal, 93
cefalea posconcusión, 215c, 221
estudio, 96-98
hemorragia
intracraneal, 84c
subaracnoidea, 91
Trazodona
dosis y efectos secundarios, 1073c
farmacología, 1071
insomnio, 242
PTSD, 1069
Trematodos, infecciones, 604-606
duela hepática (biliar), 606
fasciola pulmonar, 606
Treponema pallidum, 409. *Véase también* Sífilis
Treponematosis endémica, 497
Triamtereno
edema, 153c
hipertensión, 652c
Triazolam
dosis y acción, 1075c
insomnio, 242
Triazoles
coccidioidomicosis, 580
infecciones por dermatofitos, 262
Tricalbendazol, duela hepática, 606
Trichomonas vaginalis, infecciones, 399, 401
Trienteno, enfermedad de Wilson, 946
Trifluoperazina, 1076c
Triglicéridos, 936. *Véase también* Hipertrigliceridemia
Trihexifenidilo, distonía, 237
Trimetoprim, infecciones por *Pneumocystis*, 584c
Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)
cistoisosporiasis, 392
diverticulitis, 796
donovanosis, 413
enfermedad de Whipple, 482
exacerbación por EPOC, 721
fiebre Q, 509-510
glomerulonefritis relacionada con ANCA, 762

infecciones
estafilocócicas, 430, 433c
extraintestinales por *E. coli*, 454
vías urinarias, 777, 777c
infecciones por
B. cepacia, 461c
Corynebacterium, 443
Pneumocystis, 584
Proteus, 457
S. maltophilia, 461c
listeriosis, 447
M. catarrhalis, 452
mieloidosis, 461c
nefrolitiasis, 782c
nocardiosis, 479
osteomielitis, 421c
pacientes con HSCT, 367
peste, 466
prevención de peritonitis, 382
profilaxia contra *Pneumocystis*, 585c
receptores de trasplante, 367
salmonelosis, 394
tos ferina, 451
toxoplasmosis, 598
Trioleína, prueba en aliento, 170
Trióxido de arsénico, AML, 287
Tripanosomosis, 594-596, 1035c
Triple H, tratamiento, hemorragia subaracnoidea con vasoespasmo, 93
Triptanos
profilaxia para la migraña, 216
tratamiento de la migraña, 217c, 219c
Triquinelosis, 599-600
Trismo, 470
Triyodotironina (T3), 886
Trofozoítos, 586
Trombocitopenia, 277-279, 278f
fármacoinducida, 278, 280
inducida por heparina, 278, 732-733
resistente, 290c
tratamiento, 280
Trombocitosis, 279, 293
esencial, 293
Tromboembolia venosa, 730. *Véase también* Trombosis venosa profunda (DVT); Embolia, pulmonar (PE)
Tromboendarterectomía pulmonar, 733
Tromboflebitis superficial, 698
Trombolíticos, tratamiento, embolia arterial, 697
Trombosis venosa profunda (DVT)
causas, 730
diagnóstico, 731, 732f
paciente con enfermedad crítica, 35
trastornos trombóticos, 281
tratamiento, 281-283, 732-733
Trombóticos, trastornos, 281-283
Tronco cerebral, lesión, 234c
Tropheryma whipplei, 481-482
Troponinas, cardiacas específicas, 668
Trousseau, signo, 928
TSH. *Véase* Hormona, estimulante de la tiroides (TSH)
TSS. *Véase* Choque tóxico, síndrome (TSS)
TST (prueba de transpiración termorreguladora), 990-991
TTKG (gradiente transtubular de potasio), 8, 10f, 13, 14f
TTP. *Véase* Púrpura trombocitopénica, trombótica (TTP)
Tuberculina, prueba cutánea, 489c, 490
Tuberculosis (TB), 482-490
afectación
del esqueleto, 484
pleural, 484
comparada con brucelosis, 463, 463c
diagnóstico, 485
enfermedad
gastrointestinal, 484
genitourinaria, 484
miliar, 484
epidemiología, 482-483
extrapulmonar, 483-484
extremadamente resistente a los fármacos (XDR), 482
infección por VIH, 485
latente, 489c, 490
manifestaciones clínicas, 483-485
meningitis, 484, 1033c
microbiología, 482
patogenia, 483
pericarditis, 484
prevención, 490, 490c
pulmonar, 483

Tuberculosis (TB) (*cont.*)
resistente a múltiples fármacos (MDR), 482
tratamiento, 485-486, 487-488c, 489-490
Tubulointersticial, enfermedad. *Véase* Nefropatías tubulares
Tularemia, 115, 464-465
Tumor
carcinoide, 332
cerebral, 971
cefalea, 215c
estudio, 1008
intracraneales, 1009-1010
metastásico, 84c
tratamiento, 1008
hipofisario, 230f
Tumor (lesión cutánea), 257c
Tumores
cerebrales, pacientes con cáncer, 364
endocrinos pancreáticos, 331-333
gástricos benignos, 325
intracraneales, 1009-1010
ováricos, 338
Túnel del carpo, síndrome, 1046, 1047c, 1049c
Turcot, síndrome, 326c, 327
Tzanck, preparación, 258

U

UFH. *Véase* Heparina, no fraccionada (UFH)
Úlcera, 257c
cutánea, 417
duodenal, 785-786, 788c, 789c
esofágica, 161, 166
estasis, 256f
gástrica. *Véase* Úlcera péptica, enfermedad (PUD)
genital, 403
lesión cutánea, 257c
Úlcera péptica, enfermedad (PUD), 787-788
estudio del paciente, 788
causas y factores de riesgo, 785
diagnóstico, 786, 786c
hemorragia, 175
manifestaciones clínicas, 786
tratamiento, 787, 787c, 788c
Ungueales, lesiones, 257
Unidad de cuidados intensivos (ICU), vigilancia, 34
Unidad motora, trastornos, 233, 235c
Unión neuromuscular, trastornos, 234c, 235c
Urea en el aliento, prueba, 786c
Ureaplasma, infecciones, 399, 408-409
Ureasa, prueba rápida, 786, 786c
Ureidopenicilinas, colecistitis, 801
Uremia, 197
Urémico, síndrome, 753. *Véase también* Nefropatía crónica (CKD)
Ureterosigmoidostomía, 18c
Uretral, síndrome, 400
Uretritis
mujeres, 400
varones, 399-400
Urgencias médicas, 57-60
anafilaxia, 114-115
apoplejía, 82-91
ARDS, 71-73
aumento de la presión intracraneal, 93-96
cetoacidosis diabética, 104, 106c
colapso cardiovascular, 57-60
compresión de la médula espinal, 98-100
edema pulmonar agudo, 69-70
encefalopatía hipóxica-isquémica, 100-101
estado
de choque, 61-65
epiléptico, 101-103
hiperosmolar hiperglucémico, 104-105
estupor y coma, 76-82
hemorragia subaracnoidea, 91-93
hipoglucemia, 107-109
insuficiencia respiratoria, 73-76
mordeduras, venenos, picaduras e intoxicaciones provenientes de organismos marinos, 115-125
oncológicas, 109-113
septicemia y estado de choque séptico, 65-68
traumatismo craneoencefálico, 96-98
Urgencias oncológicas, 109-113
complicaciones del tratamiento, 112-113
estructurales/obstructivas, 110-111
síndromes paraneoplásicos, 111-112

URI. *Véase* Vías respiratorias altas, infecciones (URI)
Uricosúricos, fármacos, gota, 865
Urinaria, retención, 342
Urinarias, anomalías
asintomáticas, 766-767, 767c
composición, 199-203
volumen, 199
Urocinasa, trastornos trombóticos, 282
Urticaria
clasificación, 836, 836c
diagnóstico, 836-837
manifestaciones clínicas, 264
tratamiento, 837
US. *Véase* Ecografía
Ustekinumab
artritis psoriásica, 859
psoriasis, 259
UTI. *Véase* Vías urinarias, infección (UTI)
UTO (obstrucción de vías urinarias), 782-784, 783f

V
Vacuna
antirrábica, 118, 548
difteria, 442
DTaP, 442
MMR (sarampión, parotiditis, rubeola), 539
parotiditis, 370c, 539, 541
rotavirus, 390
rubeola, 539, 540
sarampión, 370c, 539
sarampión, parotiditis y rubeola (MMR), 539, 1090c
toxina tetánica y diftérica (Td), 442, 1090c
Vacunación. *Véase* Inmunización
Vacunas de neumococo, 422, 425, 1090c
Vaginosis bacteriana, 401
Vagotomía, enfermedad de úlcera péptica, 788c
Valaciclovir
esofagitis viral, 165
infecciones genitales por HSV, 412
infecciones por
herpes zoster, 415c
HSV, 519, 520-522c
VZV, 524
meningitis viral, 1027
pacientes con HSCT, 367
parálisis de Bell, 997
receptores de trasplante, 367
Valdecoxib, dolor, 38c
Valganciclovir, esofagitis viral, 165
Valproato/ácido valproico
convulsiones, 966c, 967c
dosis y efecto secundario, 1078c
estado epiléptico, 102f
mioclono, 238
posterior a la hipoxia, 101
prevención de migraña, 220c
trastorno bipolar, 1066
Valsalva
índice, 990
maniobra, 617c, 990
Valsartán
hipertensión, 653c
insuficiencia cardiaca, 690c
STEMI, 662
Válvula
aórtica
bicúspide congénita, 630
enfermedad, tratamiento antitrombótico, 89c
transcatéter, implantación (TAVI), estenosis aórtica, 636
mitral
enfermedad, tratamiento antitrombótico, 89c
prolapso (MVP), 634, 636
Valvulopatía mitral reumática, 89c
Valvulopatías cardiacas, 632-639
ecocardiografía, 623, 624f, 626c
estenosis
aórtica. *Véase* Estenosis, aórtica (AS)
mitral. *Véase* Estenosis, mitral (MS)
tricuspídea, 638
insuficiencia
aórtica, 637-638
tricuspídea, 638-639
mitral. *Véase* Insuficiencia mitral (MR)
prolapso de la válvula mitral, 634, 636
soplos, 616c
Valvuloplastía, estenosis mitral, 632

Vancomicina
- absceso cerebral, 1030
- artritis infecciosa, 420
- endocarditis infecciosa, 376-378c, 379
- enterococos resistentes (VRE), 440
- infecciones
  - anaerobias, 476c
  - estafilocócicas, 430, 431-432c
  - estreptocócicas, 439
  - neumocócicas, 424
- infecciones por
  - *C. difficile*, 398
  - *Corynebacterium*, 443
- meningitis bacteriana, 1024c, 1025c
- neumonía hospitalaria, 727c
- osteomielitis, 421c
- peritonitis, 383
- piomiositis, 418
- septicemia/choque séptico, 68c

VAP. *Véase* Neumonía relacionada con el respirador (VAP)

Vardenafilo, disfunción eréctil, 916

Vareniclina, interrupción del tabaquismo, 720, 1103

Varicela-zoster, vacuna, 371c, 524, 1090c

Varices
- esofágicas, 831-832
- gastroesofágicas, 174
- ligadura endoscópica (EVL), 832

Varicocele, 915

Vascular, enfermedad
  - dolor abdominal, 155c
  - enfermedades cutáneas, 263-264
  - gastrointestinal, 797-798
  - malabsorción, 173c
  - periférica. *Véase* Vasculopatías periféricas

Vasculitis, 264
- condiciones que simulan, 853c
- crioglobulinémica, 851
- cutánea, 264
- definición y patogenia, 850
- diagnóstico diferencial, 853
- estudio, 852, 852f
- por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein), 763, 768c, 851
- neuropatía, 1046
- síndromes
  - primarios, 851
  - secundarios, 852
- tratamiento, 264, 853-854
- urticaria, 264

Vasculopatías periféricas, 696-699
- ateroembolia, 697-698
- aterosclerosis, 696-697
- embolia arterial, 697
- insuficiencia venosa crónica, 699
- trastornos
  - vasoespásticos, 698
  - venosos, 698-699
- tromboflebitis superficial, 698

Vasoconstrictores, rinitis alérgica, 838

Vasodilatadores
- complicaciones de STEMI, 667
- hipertensión pulmonar, 702
- insuficiencia
  - aórtica, 638
  - cardiaca, 663-664, 664c, 690-691, 691c
  - renal aguda, 751
- STEMI, 662

Vasoespasmo, hemorragia subaracnoidea, 92-93

Vasoespásticos, trastornos, 697-698

Vasopresina
- antagonistas, hiponatremia, 4
- asístole, 60f
- choque, 64, 64c
- deficiencia, 883c
- fibrilación ventricular, 59f
- intraarterial, hemorragia gastrointestinal, 178

Vasospasmo coronario, 676

Vejiga
- cáncer, 333-334
- dolor, 246
- dolorosa, síndrome, 778-779
- hiperreflexia/hiporreflexia en esclerosis múltiple, 1019

Vemurafenib, melanoma, 307

Vena cava
- inferior, filtro, 733
- superior, síndrome, 110

Vena de la retina, oclusión, 231

Venlafaxina, 1071
dolor, 39c
dosis y efectos secundarios, 39c, 1072c
narcolepsia, 244
polineuropatía, 1045c
prevención de la migraña, 220c
síntomas menopáusicos, 922
Venosos, trastornos, 698-699
Ventilación
alveolar, 707
sin penetración corporal (NIV), 74, 75c, 722
trastornos, 744-745
Ventilación/perfusión, equilibrio, 708
Ventilatorio, apoyo
ALS, 988
ARDS, 72, 72f
Estudio del paciente, 32-34, 76
complicaciones, 76
corazón pulmonar, 693
exacerbación del asma, 715
exacerbación durante el EPOC, 722
hemoptisis, 149
insuficiencia respiratoria, 73-76, 75c
modos, 74, 75c
Verapamilo
angina estable crónica, 674
arritmias, 684c
supraventriculares, 663
disección aórtica, 695
estenosis mitral, 632
fibrilación auricular, 686
hipertensión, 651, 653c
miocardiopatía hipertrófica, 643
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 686
taquiarritmias, 680-681c
UA/NSTEMI, 670
Verruga
peruana, 469
plana, 256f
vulgar, 256f
Verrugas
cutáneas, 262
genitales, 413-414, 798
Vértigo, 226
central, 227c, 228
fisiológico, 227
maniobras de reposición, 228c
patológico, 227
periférico, 227, 227c
postural paroxístico benigno (BPPV), 227, 227c, 228c, 229
pruebas de provocación para reproducir, 226
psicógeno, 227
tratamiento, 228c, 229
Vesícula (lesión cutánea), 257c, 416
VF. *Véase* Fibrilación, ventricular (VF)
Vías respiratorias, infecciones. *Véase también* Neumonía; Vías respiratorias altas, infecciones (URI)
actinomicosis, 480
aspergilosis, 572, 574c
bacteriana
anaeróbicas, 475
C. pneumoniae, 513
difteria, 441-442
M. pneumoniae, 510-511
S. aureus, 427
tuberculosis. *Véase* Tuberculosis (TB)
coccidioidomicosis, 579
criptocócicas, 573
después de HSCT, 367c
mucormicosis, 577
nocardiosis, 478, 480c
viral
adenovirus, 537
coronavirus, 533, 535
influenza. *Véase* Gripe (influenza)
manifestaciones clínicas, 534c
rinovirus, 533
RSV humano, 535-536
virus de parainfluenza, 536-537
Vías respiratorias altas, infecciones (URI), 247-254. *Véase también* Vías respiratorias, infecciones
epiglotitis, 254
faringitis, 251-253
infecciones del oído. *Véase* Oído, infecciones
laringitis, 253-254
sinusitis, 247-249
Vías urinarias, infección (UTI), 775-778
definición, 775-776
diagnóstico, 777
epidemiología, 776

Vías urinarias, infección (UTI) (*cont.*)
manifestaciones clínicas, 776-777
microbiología, 776
Corynebacterium, 443
E. coli, 454
Klebsiella, 456
P. aeruginosa, 459, 461c
Proteus, 456-457
S. aureus, 428
patogenia, 776
recurrente, prevención, 778
relacionadas con sonda, 778
tratamiento, 777-778, 777c
Vías urinarias, obstrucción (UTO), 782-784, 783f
Vibrio cholera, infecciones, 387, 389
Vibrio parahaemolyticus, infecciones, 389
Vidarabina, infección por HSV, 521c
Videonistagmografía, 226
VIH, infección, 554-568
anomalías inmunitarias, 555
depresión, 1064
diagnóstico, 556-557, 556f
diarrea, 169c
epidemiología, 554
esofagitis, 166
etiología y transmisión, 554
faringitis, 253
fisiopatología e inmunopatogenia, 554
infecciones por
citomegalovirus, 526-527
P. aeruginosa, 459
Pneumocystis, 583-585
infecciones secundarias, 567
manifestaciones clínicas, 557-558, 558c
meningitis, 1037c
mielopatía vacuolar, 1006
mujeres, 1105
prevención, 568, 1089c
profesionales sanitarios, 567-568
profilaxia posterior a la exposición, 567
respuesta inmunitaria, 555-556
septicemia, 68c
tratamiento, 559-567
antirretroviral, 559, 560-565c, 566-567, 567c
prevención de infecciones secundarias, 567
principios, 566-567
tuberculosis, 485
vigilancia por medio de análisis de laboratorio, 557
VIH, vacuna, 568
Vilazodona, 1073c
Vildagliptina, diabetes mellitus, 908c
Vinblastina, cáncer
pulmonar, 313
vesical, 334
Vincent, estomatitis, 475
Vincristina
ALL, 300
carcinoma gástrico, 324
leucemia/linfoma de Burkitt, 301
linfoma, 299
mieloma múltiple, 302
púrpura trombocitopénica idiopática, 280
Vindesina, cáncer, pulmonar 313
Vinorelbina, cáncer
mama, 321
pulmonar, 313
Violación, 1106
Violencia intrafamiliar (violencia doméstica), 1091c, 1106
VIPoma, 332c, 333
Virilización, 920
Virus
del Bosque Barmah, infecciones, 551
chikungunya, infecciones, 550
coxsackie, infecciones, 253, 543, 544. *Véase también* Enterovirales, infecciones
Hantaan, infecciones, 552
JC, 1030-1031
linfotrópico humano de lifocitos T, infecciones, 294
de Marburgo, infección, 552-553
del Nilo Occidental (WNV), encefalitis, 550, 1027, 1029
parainfluenza, infecciones, 534c, 536-537
Puumala, infecciones, 552
del Río Ross, infecciones, 551
sindbis, infecciones, 550
sincitial respiratorio humano (HRSV), infecciones, 534c, 535-536

varicela-zoster (VZV), infecciones, 519
herpes zóster, 523-524
prevención, 524
Virus Epstein-Barr (EBV), infecciones
diagnóstico, 529
epidemiología, 528
manifestaciones clínicas, 253, 528-529
receptores de trasplante, 58
relacionado con cáncer, 294, 528-529
tratamiento, 529
Virus del herpes simple (HSV), infecciones, 516-519
bucofaciales, 517, 520-522c
cutáneas, 256f, 258, 261
diagnóstico, 258
genital. *Véase* Herpes genital
meningitis, 1037c
neonatal, 519, 520c
ocular, 518, 521c
parálisis de Bell, 996
reactivación, 517
resistentes a aciclovir, 520c
respiratorio, 534c
trastornos neurológicos, 518, 521c
tratamiento, 519, 520-522c
visceral, 518
Virus del papiloma humano (HPV)
infecciones
cáncer cervical, 340, 1097c
manifestaciones clínicas, 414
microbiología, 413
tratamiento, 414
verrugas, 414
vacuna, 341, 369c, 414, 1090c, 1101
Visión doble, 231, 232c
Vismodegib, carcinoma de células basales, 307
Vitamina A
administración
prevención de cáncer de cabeza y cuello, 1101
sarampión, 539
deficiencia, 45c
Vitamina B_{12}, deficiencia
anemia, 269
demencia, 971
leucopenia, 276
mielopatía, 1006
polineuropatía, 1044
tratamiento, 273
Vitamina C
complementos, nefrolitiasis, 782c
deficiencia, 45c
Vitamina D
deficiencia, 45c, 928, 935, 1105
suplementos
cirrosis biliar primaria, 829
colangitis esclerosante primaria, 803
esclerosis múltiple, 1018
hipocalcemia, 929
osteomalacia, 935
osteoporosis, 934
Vitamina E
complemento, síntomas menopáusicos, 922
deficiencia, 45c, 983
Vitamina K
deficiencia
fisiopatología, 279
tratamiento, 45c, 281
suplementos, deficiencia de vitamina K, 281
Vitaminas. *Véase también vitamina específica*
abstinencia alcohólica, 1083
ataxia, 984
hepatopatía alcohólica, 828
Vitíligo, 256f
Voglibosa, diabetes mellitus, 908c
Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome, 1038c
Volumen
circulante efectivo, 1c, 3
pulmonar, cirugía de reducción, 721
residual, 705, 705f
Volúmenes pulmonares, 705f
Vómito. *Véase* Náusea y vómito
von Hippel-Lindau, enfermedad, 335
von Willebrand, enfermedad, 279, 281
Voriconazol, 569
aspergilosis, 574c
candidosis, 571
fusariosis, 582
scedosporiosis, 582
septicemia/choque séptico, 68c
Vortioxetina, 1073c
VSD (comunicación interventricular), 628-629

VT. *Véase* Taquicardia, ventricular (VT)
VZV, infecciones. *Véase* Virus, varicela-zoster (VSV), infecciones

W
Waldeström, macroglobulinemia, 768c
Warfarina
  estenosis mitral, 632
  fibrilación auricular, 687
  hipertensión pulmonar, 702
  síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 850
  STEMI, 662
  tromboembolia venosa, 733
Wegener, granulomatosis (granulomatosis con poliangitis), 851, 1039c
Weil, síndrome, 498
Wenckebach, bloqueo AV, 677, 678f
Wernicke
  afasia, 239c, 240-241
  encefalopatía, 1082-1083
Wernicke-Korsakoff, síndrome, 1083
Whipple
  enfermedad, 867, 1034c
  tríada, 332
Wilson, enfermedad, 945-946
Winter, fórmula, 15
Winterbottom, signo, 596
WNV (virus del Nilo Occidental), encefalitis, 550, 1027, 1029
Wolbachia, 604
Wolff-Parkinson-White (WPW), síndrome, 621c, 679, 686
Wood, examen con luz, 258
World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS), escala, hemorragia subaracnoidea, 92c

X
Xantelasma, 256f, 936
Xantomas
  eruptivos, 940
  palmares, 941
  tendinosos, 936
  tuberoeruptivos, 941
  tuberosos, 936
Xantomas, 936, 940
Xerostomía, 849
D-xilosa, prueba de absorción, 170

Y
Yersinia pestis, 465-466
Yersiniosis, 396
Yodo
  deficiencia, 892
  exceso, 889
Yodo radiactivo
  adenoma tóxico, 893
  bocio
    multinodular tóxico, 893
    no tóxico, 893
  neoplasias tiroideas, 894-895
  tirotoxicosis, 890-891
Yoduro de potasio, tormenta tiroidea, 891

Z
Zafirlukast, urticaria/angioedema, 837
Zaleplón, insomnio, 242
Zanamivir, gripe, 532, 532c
Zidovudina (AZT, azidotimidina)
  infección por VIH, 560c
  leucemia/linfoma de linfocitos T adultos, 301
Zieve, síndrome, 826
Ziprasidona, esquizofrenia, 1067
Zoledronato, hipercalcemia, 351
Zollinger-Ellison, síndrome, 790
    diagnóstico, 789
      diferencial, 789, 789c
    manifestaciones clínicas, 332, 332c, 789
    tratamiento, 789-790
Zolmitriptán, migraña, 217c, 219c
Zolpidem, insomnio, 242
Zonisamida, convulsiones, 966c, 967c
Zóster oftálmico, 523

GLOSARIO

A_2	Segundo ruido aórtico
ABG	gases en sangre arterial
ACE	enzima convertidora de angiotensina
AF	fibrilación auricular
ALS	esclerosis lateral amiotrófica
ANA	anticuerpos antinucleares
ARDS	síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
bp	presión arterial
BUN	nitrógeno ureico sanguíneo
CAPD	diálisis peritoneal ambulatoria continua
CBC	biometría hemática completa
CF	fijación de complemento
CHF	insuficiencia cardiaca congestiva
CLL	leucemia linfocítica crónica
CML	leucemia mieloide crónica
CMV	citomegalovirus
CPK	creatina fosfocinasa
CT	tomografía computarizada
CVP	presión venosa central
CXR	radiografía de tórax
DIC	coagulación intravascular diseminada
DVT	trombosis venosa profunda
EBV	virus de Epstein-Barr
ECG	electrocardiograma
EEG	electroencefalografía
ELISA	enzimoinmunoanálisis de adsorción; prueba de inmunoabsorbente ligado a enzima
EMG	electromiografía
ENT	oído, nariz y garganta; otorrinolaringología
EOM	movimientos extraoculares
ESR	velocidad de eritrosedimentación
FDA	*Food and Drug Administration*
FEV_1	volumen espiratorio forzado en 1 segundo
GFR	tasa de filtración glomerular
GI	gastrointestinal
G6PD	glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Hb	hemoglobina
Hct	hematocrito
HDL	lipoproteína de alta densidad
HSV	virus del herpes simple
ICU	unidad de cuidados intensivos
IFN	interferón
Ig	inmunoglobulina
IL	interleucina
IM	intramuscular
IP	intraperitoneal
IV	vía intravenosa
IVC	vena cava inferior
IVP	pielograma intravenoso

JVP presión venosa yugular
LA aurícula izquierda
LAD desviación del eje hacia la izquierda
LBBB bloqueo de la rama izquierda del haz de His
LDH lactato deshidrogenasa
LDL lipoproteína de baja densidad
LFT pruebas de función hepática
LLQ cuadrante inferior izquierdo
LP punción lumbar
LUQ cuadrante superior izquierdo
LV ventrículo izquierdo
MI infarto del miocardio
MRI imágenes por resonancia magnética
NPO nada por la boca/ ayuno
NSAID fármacos antiinflamatorios no esteroideos
P_2 segundo sonido pulmonar
Pao_2 presión parcial de O_2 en la sangre arterial
$P{\small AO}_2$ presión parcial de O_2 en sangre alveolar
PCR reacción en cadena de polimerasa
PFT pruebas de función respiratoria
PMN leucocitos polimorfonucleares
VO vía oral
PPD derivado proteínico purificado, prueba cutánea para tuberculosis
PT tiempo de protrombina
PTT tiempo parcial de tromboplastina
RA artritis reumatoide
RBBB bloqueo de la rama derecha del haz de His
RBC recuento de eritrocios
RLQ cuadrante inferior derecho
RUQ hipocondrio derecho
RV ventrículo derecho
S1 S4 1er a 4o ruidos cardiacos
SARS síndrome respiratorio agudo grave
SC vía subcutánea
sida Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SL sublingual
SLE lupus eritematoso sistémico
SVC vena cava superior
TIA isquemia cerebral transitoria
TLC capacidad pulmonar total
TNF factor de necrosis tumoral
UA análisis de orina
URI infección de vías respiratorias altas
UTI infecciones de las vías urinarias
UV ultravioleta
VDRL prueba para sífilis
VIH virus de inmunodeficiencia humana
VPC extrasístoles ventriculares
VZV virus de varicela-zoster
WBC recuento leucocítico

INFORMACIÓN CLÍNICA ESENCIAL EXTRAÍDA DE HARRISON PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA

Harrison Manual de medicina 19ª ed. es un recurso práctico y preciso obtenido del contenido de *Harrison Principios de medicina interna* 19ª ed. Perfecto para su uso en la atención puntual, este manual presenta información clínica que cubre los aspectos clave del diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento de las principales enfermedades a las que es probable enfrentarse en la práctica clínica.

Presentado a todo color, utiliza una combinación efectiva de texto conciso, puntos en viñetas, algoritmos y cuadros para cubrir todas las áreas de la medicina clínica, incluidas:

- Etiología y epidemiología
- Fisiopatología relevante para la clínica
- Signos y síntomas
- Diagnóstico diferencial
- Hallazgos físicos y de laboratorio
- Tratamiento
- Guías para la práctica



Impreso, en línea o app
línea oo app





Experimente Harrison en línea en:

ACCESS Medicina

Contenido actual. Confianza total.





Síguenos en @mhelatam



Encuéntranos en mhelatam



Visítanos en McGraw-Hill Latam


978-607-15-1409-7
EAN
9 786071 514097

Compra en línea
www.mheducation.com.mx